(P2003-503310A)	TERS 15年1日28日(2013.1.28)
	D#1//6//
	(P2003-503310A)

FI     デースコード(砂等)       C 0 7 K     5/00     2 G 0 4 5       C 0 7 K     5/023     4 C 0 8 4       C 0 7 K     5/023     4 C 0 8 4       S/027     4 C 0 8 5     4 C 0 8 5       B/03     4 H 0 4 5     4 H 0 4 5       B/03     7 服務空的求 有 (全 101 頁) 環境同に統	(71) 田切人 ディアタイド、インコーボレイティド アメリカ合衆国、ニューハンプシャー 03063、ロンドンデリー、デルタ ドライ ブ 9 (71) 田切人 ジェネンテック、インコーボレイティド アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080, サウス サンラシシスコ、ワン ディー エヌエー ウェイ (72)発明者 ディーン、リチャード ティー・ アメリカ合衆国、ニューハンプシャー アメリカ合衆国、ニューハンプシャー ド 43 (74)代型人 弁型土 石田 乾 (外4名)
(51)Int.Cl.	特別2000-61052(P2000-6105Z7) 日 年度12年4月14日(2000.4.14) 日 平成12年16月15(2001.10.15) 時 P C T アンいちの 0 / 10 0 9 3 W O 0 0 / 0 6 1 1 9 5 平成12年10月19日(2000.10.19) 毎年 0 9 / 2 9 2, 0 6 7 平成11年4月14日(1999.4.14)
(5))ntCl. C 0 7 K 5/00 A 6 1 K 38/00 A 6 1 P 7/02 C 0 7 K 5/02	(21) 出版路号 (86) [22] 出版目 (85) 國次法則目 (85) 国際公園部份 (87) 国際公園居 (87) 國先權主政部号 (22) 優先權主政部号 (23) 優先権主政部号 (23) 優先権主政国

(54) 【発費の名称】 血色過多用ペンノジアゼピン誘導体

(57) [数約]

本発明は、金属イオンキレート化剤に共有結合された額 アゼピン誘導体からなる化合物を提供する。本発明の化 **タンパク質!! b/!!! a レセプター結合性ペンゾジ** 合物は、放射性核循、例えば、•• " Tcで原館化し、 血栓を遺形するために使用することができる。

3

特報2003-503310

[特許許求の範囲]

b/1111aレセプター結合性ベンブジアゼピン誘導体を含んで成り、血小板凝 【謝泉項1】 金属イオンキレート化剤に共有結合された朝タンパク質11 集囮舎についての標準アッセイにおいて測定したとき、ヒト血小板凝集を肌抖す る実質的な効力を保持する、化合物。

【請求項2】 下記式を有する請求項1に記載の化合物

は各々独立してH、C1 - C3 低級アルキル、環換アルキル、アリール、環換 アリール、またはそれらの組合わせであり、L「は結合部分であり、Qは正に帯 . BLUR **聞した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。** 式中R' はC, ーC, 低級アルキルであり、R 、R 、 R 、 R 、 R

【開氷頃3】 下記式を有する開氷項1に記載の化合物:

は各々独立してH、C: -C\*低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換 式中R ぱC, ーC, 低級アルキルであり、R'、R'、R'、およびR アリール、またはそれらの組合わせであり、L^は結合部分であり、Qは正に帯 **恒した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。** 

【請求項4】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

特表2003-503310

は各々独立してH、C, -C, 低級アルキル、躍換アルキル、アリール、置換 アリール、またはそれらの組合わせであり、L^は結合部分であり、Qは正に帯 式中  $R^3$  は  $G_1$   $-G_8$  低級アルキルであり、  $R^1$  、  $R^2$  、  $R^3$  、 および R電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【謝求項5】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

アリール、またはそれらの組合わせであり、L^は結合部分であり、Qは正に帯 式中  $R^\dagger$  は  $C_1$   $-C_3$  低級アルキルであり、  $R^\dagger$  、  $R^\dagger$  、  $R^\dagger$  、 および Rは各々独立してH、C, -C。低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換 間した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【間求項6】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

は各々独立してH、C, ーC, 低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換 式中R<sup>®</sup> はC, ーC, 低級アルキルであり、R 、R 、R 、R 、R 、

アリール、またはそれらの組合わせであり、L'は結合部分であり、Qは正に帯 **電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。** 

【間求項7】 下記式を有する間求項1に記載の化合物

は各々独立してH、C, -C, 低級アルキル、置換アルキル、アリール、層換 アリール、またはそれらの組合わせであり、L^は結合部分であり、Qは正に帯 式中R゜はC, ーC,低級アルキルであり、R'、R'、R'、およびR **電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剂である。** 

【請求項8】 キレート化剤が単一のチオール含有基を含んでなる、請求項 1に記載の化合物。

【請求項9】 単一のチオール含有基が下記式を有する、請求項8に記載の

$$A-CZ(B)-\{C(R^{n}R^{b})\}$$
 "-X

または2であり、(3)BがHまたはR<sup>"</sup>である場合、AはHOOC一、H<sup>2</sup>N OC-、-NHOC-または-OOC-であり、XはSHでありかつnはOまた 約10アミノ酸を含んで成るペプチドであり、そして(1)Bが一NHR^また-)Xが-NHR<sup>°</sup>または-N (R<sup>°</sup>) -である場合、BはSHでありかつnは1 であり、ZはHまたはR "であり、XはSH、ーNHR 、ーN (R ) また はR 『であり、R 』、R 、 R 「およびR " は独立してH、直鎖状C , 一C , ア nは0、1または2であ9、R「はC1 ーC1 アルキル、アミノ酸、または2  $\sim$ は-N(R<sup>´</sup>) -である場合、XはSHでありかつnは1または2であり、(2 式中AはH、HOOC-、H2 NOC-、-NHOC-、-00C-、R 2 N OC-またはR であり、BはH、SH、-NHR 、-N (R ) -またはR ルキル、分枝鎖状C , ーC \* アルキル、または環状C ₃ ーC \* アルキルであり、

SHでありかつnは0であり、そして(7)がBがSHである場合、XはSHで または-N( $R^{'}$ )-でありかつnは1または2であり、(5) XがHまたはRである場合、AはHOOC一、H2 NOC一、-NHOC-または-00Cー AはHOOC-、Hz NOC-、-NHOC-または-OOC-でありかつBは でありかつBはSHであり、(6)2がメチルである場合、Xはメチルであり、 は1であり、(4)AがHまたはR<sup>″</sup>である場合、BがSHであるとき、Xは-NHR゛またはーN(R゛)ーでありかつXがSHであるとき、BはーNHR゛ はなくそしてXがSHであるとき、BはSHではない。

【耐泉項10】 F配式の化合物

式中Mは金属イオンキレート化剤である。

【開氷項11】 Mが下記の基から成る群から選択される、間求項10に記 最の化合物

馬(ここでR およびR の各々は独立してH、結合、低級(C ーC )アル

特喪2003-503310

キルである)、アミノ酸または2~10アミノ酸を含んで成るペプチドに共有結 合されたカルボニル基である:

ルカプトプロピオネートから成る群から選択され、そしてR゛はH、結合、低級 テインまたはペニシルアミンであるとき、YはーH、アミノ酸、ペプチド、また 、イソシステイン、ペニシルアミン、2-メルカプトアセテート、2-メルカプ (aa) ーペプチドであり、ここでYはシステイン、ホモシステイン、イソシス トプロピオネート、2-メルカプト-2-メチルプロピオネート、および3-メ (C ̄ーC ̄) アルキルであり、そしてNHR ̄はアミノ酸、ペプチド、または 式中(アミノ酸) および(アミノ酸) は各々独立してチオール基を含まない 任遼の第一級αーまたはβーアミノ酸であり、Yはシステイン、ホモシステイン γ - (アミノ酸) <sup>2</sup> - (アミノ酸) ' - N Η R <sup>2</sup> は(aa)ーペプチドに共有結合されたアミノ基を含んで成る。

G 1 y - G 1 y - C y s (配列路号1)、 - G 1 y - G 1 y - G 1 y - C y s 7 Cys-, - (8-0rn) -Gly-Cys-, - (y-Dab) -Gly-Cysー、およびー(β-Dab)-Lys-Cys-から成る俳から選択され ミド (配列番号1) 、Arg—Gly—Cys—、— (ε—Lys) —Gly— 【請求項12】 Mが-Gly-Gly-Cys、-Gly-Gly-Cy s7≥K, G1y-G1y-Cys-, Cys-G1y-G1y-, -G1y る、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】 Mが一G1y-G1y-G1y-Cysアミド (礼)州郡号 1)である、請求項10に記載の化合物。

テインアミド) メチル] ー4ー (2ーカルボキシエチル) ー7ー [ (4ーアミジ 【請求項14】 1-【(カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシス ノフェニル)メチル] ー3, 4ージヒドローIHーI, 4ーベンゾジアゼピンー 5ージオントリフルオロアセテート

を含んでなる医薬組成物。

Tcを更に含んで成る、開氷項14に配職の医

**【請求項16】 γ放射放射性核種と化合物とを含んでなり、前記化合物は** 金属イオンキレート化成分に共有結合された簡タンパク質11b/111aレセ プター結合性ベンゾジアゼピンを含んでなり、ここで前記化合物は血小板凝集ア ッセイの標準阻害において測定したとき、ヒト血小板凝集を阻害する実質的な効 力を保持する、シンチグラフィック造影剤。

Tcである、請求項16に記載のシン チグラフィック造影剤。

【請求項18】 y 放射放射性核種と化合物とを含んでなり、前記化合物は **金属イオンキレート化成分に共有結合された額タンパク質11b/111aレセ** プター結合性ベンゾジアゼピンを含んで成り、ここで前記化合物は血小板凝集ア ッセイの標準阻害において測定したとき、ヒト血小板凝集を阻害する実質的な効 力を保持する、鉛体。

Tcである、請求項18に記載の鉛体 "請求項19】 放射性核種が 【請求項20】 金属イオンキレート化成分に共有結合された糖タンパク質 『』 | I | b / I | I | a レセプター結合性ベンゾジアゼピンを含んで成る化合物の Tcキレート: ここで a)血小板凝集アッセイの標準阻害において測定したとき、前記化合物はヒト 血小板凝集を阻害する実質的な効力を保持する;そして

投与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動物 【請求項21】 有効診断量の請求項15に記載の組成物を哺乳動物の体に b) 前記キレートは T c に結合した少なくとも1つの硫黄を含有する。 の休における血栓を検出する方法。

【請求項22】 有効診断量の請求項17に記載の造影剤を哺乳動物の体に 投与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動物 の体における血栓を検出する方法。

【請求項23】 有効診断量の請求項19に記載の錯体を哺乳動物の体に投 与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動物の 体における血栓を検出する方法。

特表2003-503310

に投与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動 【請求項24】 有効診断盟の請求項20に記載のキレートを哺乳動物の休 物の体における血栓を検出する方法。

ゲリシルーゲリシルーシステインアミド)メチル] ー4ー(2ーカルボキシエチ  $(N) - 7 - [(4 - 7 ミジノフェニル) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ <math>- 1 \, \mathrm{H} - 1$ 【請求項25】 a)前もって決定した畳の1- [(カルボキシゲリシルー , 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオントリフルオロアセテート;および

b) 還元劑;

を含有する密閉されたバイアルを含んで成るキット。

### [我明の詳細な説明]

本党別は、血栓の診断的造影の分割に関する。さらに詳しくは、本発別は血栓 を造影する正に帯電したに関する。

おいて柃、または鶏栓を形成することがある。助脈血栓は曽辺に脈管性疾患、例 えば、アテローム性動脈硬化症に関係づけられ、そして血流を閉塞するか、ある いは毛細血質を塞栓することによって組織の虚血(局所的貧血)を生成すること がある。また、血栓は心臓において、例えば、炎症または損傷した弁上に、心筋 **硬塞に隣接する組織上に、損傷した房内に、または人工弁上に形成することがあ 栓症は、血管、例えば、静脈、動脈、または毛細血管の局所的閉塞を引き起こす** ことがある。静脈の血栓は、通常、より下方肢において形成し、そして血管壁の 炎症または静脈の閉塞を引き起こすことによって急性症候を生成することがある 。 静脈血栓片は、また、心臓血管系を通して循環して、違い部位、例えば、肺に **血栓は心臓血管系内に形成する血液凝固物である。血栓の形成、すなわち、** 

よび血栓の年齢のために、異なることがある。高速血流部位に形成する動脈血栓 は、細いフィブリン銷により一緒に結合した血小板凝集物を含有する。削脈血栓 さらに、老化する血栓中の凝集した血小板は溶解し、フィブリンと開換 すべての血栓はタンパク質フィブリンおよび血球を含有するが、存任する特定 の血球およびフィブリン/血球の比率は、例えば、血栓形成部位における血流お はよどんでいる血流領域において形成し、散在するフィブリンおよびより少ない 血小板を含む赤血球を含有する。遅い~中程度の流れの条件下に形成する血栓は 白色血球は、それらが老化するとき、血栓に移動し、血栓の中に組込まれるよう 、赤血珠、血小板、およびフィブリンの混合物を含有する。白血球、すなわち、

**治療を選択し、最適化し、そしてモニターするために、種々の種類の血栓の正** Tc放射能標識化ペプチド、アプ シチド (apcitide) を作るキットは、米国において、急性深静脈血栓症 治療は血栓の位置および特質により異なることがある。 、すなわち、 版近, ACUTECT 価な検川を必要とする。

特表2003-503310

めに放射性薬学的製品は承認されてきていず、そして他の静脈血栓、例えば、肺 の血栓および動脈血栓の検出に利用可能な大部分正確な方法は侵入性である。種 (DVT)を造影する放射性薬学的製品として販売が承認された。ACUTEC の商業的に入手可能性は、急性DVTの検用の精度を有意に改良し、結局 、このような血栓の治療を改善する。しかしながら、他の種類の血栓の検川のた

々の種類の血栓を検出することができる追加の非役人性因子が必要とされている

T c 放射能標識化アプシチドは、血小板の表面上の最も豊富な朝タンパ ク質であるGPIIb/IIIaレセプターに結合する。GPIIb/IIIa フォン・ウィルブランド園子、およびヴィトロネクチンのためにしセプターとし て機能する。GPIIb/IIIaとその天然リガンドとの間の柏丘作用は、ト リペプチドアルギニンーゲリシンーアスパラギン酸 (RGD) により伝達される アプシチドは、GPIIb/111aと相互作用すると考えられるトリペプチ ド、すなわち、L- [S- (3-アミノプロピル) システイン] ーグリシンーア 接着性タンパク質フィブリノゲン(フィブリンの前駆体)、フィブロネクチン、 レセプターは仙小板凝果物に要求され、そして血栓形成の決定的な成分であり、 スパラギン酸を含有する。

米国特許第5,645,815号には、高い品質の血栓造影剤が約0.3μM 30,856号には、このような造影剤が約0.1μMより低い1Csm で他小 より低い1C。』 で血小板凝集を阻害することができる、GPI1レ/111a レセプター結合性化合物を含んでなることが開示されている。米国特許第5,8 **板源集を阻害することができる、GPIIb/IIIaレセプター結合性化合物** を含んでなることができることが開示されている。

血小板凝集阻害活性と相関する、RGDトリペプチドの「カップド(cuppe 865号、第5,705,890号、および第5,716,951号に開示され ている、GPIIb/IIIa結合性他小板凝集インヒビターの1つのクラスは 449号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674, 米國特斯第5, 403, 836号、第5, 493, 020号、第5, 565, **貴換入ンゾジアゼピンジオンである。 ベンブジアゼピンジオンスカホールドは** 

b表2003-503310

り、L'は結合部分であり、そしてQ'は正に帯電した窒素含有部分である。米 9号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,86 5号、第5, 705, 890号、および第5, 716, 951号の置換ペンゾジ またはそれらの組合わせであり、Dは水素、フェニル、または低級アルキルであ 國特許第5, 403, 836号、第5, 493, 020号、第5, 565, 44 式中R 、R 、およびR は各々独立してHまたは反応性基であり、R ねよ びR」は各々独立してH、アルキル、間換アルキル、アリール、圍換アリール、 アゼピンジオンはもっぱら治療剤として記載されている。

を検出するための放射能ヨウ素化および放射能臭素化ベンゾジアゼピン誘導体が Ku他 (1993) J. Am. Chem. Soc. 115, 8861-886 漂識化ペンゾジアゼピンが記載されている。米国特許第4,477,169号に は、体液中のベンゾジアゼピンレベルを測定するためにラジオイムノアッセイに P. No. 4, 885, 152号には、脳組織中のベンゾジアゼピンレセプター 2は、糖タンパク質11b/111aレセプター仲介血小板凝集のインヒビター 米国特許第4,656,026号には、脳組織の磁気共鳴造影のためのスピン 4ーベンゾジアゼピン誘導は、もっぱら潜在的抗血栓剤として記載されている。 として、ベンゾジアゼピン誘導の設計'および合成を記載している。Ku他の1, おいて使用される放射能ヨウ素化ベンゾジアゼピンが開示されている。J. S.

5/12610号には、鉛体化性レニウムまたはテクネチウムイオンにおいて便 耵するための、ベンゾジアゼピンを包含する、桶々のリガンドに共有給合するこ 10711号には、てんかん、パーキンソン症候群および脳浮腫を診断する脳神 経中のベンゾジアゼピンレセプターの電子スピン共鳴造影のためのN-閏換ベン 記載されている。米国特許第4,997,771号には、ベンゾジアゼピン誘導 が開示されている。米国特許第5,096,695号には、脳造影剤として使用 **苯レセプター結合活性をアッセイするために使用される゛Hーベンゾジアゼビン** するための放射能ヨウ素化ベンゾジアゼピン誘導体が開示されている。WO とができるNーアルキルペプチドキレート化剤が開示されている。JP ゾジアゼピン-2-オン誘導体が開示されている。

#### 発明の要約

本発明者らは、ベンゾジアゼピン誘導体を有効な血栓造影剤として使用できる ことを発見した。

タンパク質 1 1 b / 1 1 1 a レセプター結合性 ベンゾジアゼピン誘導体を含んで 成り、血小板凝集阻害についての標準アッセイにおいて測定したとき、ヒト血小 1つの態様において、本発明は、金属イオンキレート化剤に共有結合された謝 板凝集を阻害する実質的な効力を保持する化合物を提供する。

他の態様において、下記式を有する化合物を提供する。

式中Mは金属イオンキレート化剤である。

他の態梯において、本発明は、y放射放射性核種と、本務明の化合物とを含ん で成るシンチグラフィック追影剤を提供する。

他の態様において、本発明は、γ放射放射性核種と、本発明の化合物とを含ん

で成る錯体を提供する。

なお他の態故において、木珍明は、化合物が、…… T にに対してキレート化したとき、値小板爆集照料についての標準アッセイにおいて測定して、ヒト値小板凝集を開出する表質的効力を保持し、かつキレート化剤が "" T に に結合した少なくとも 1 つの硫黄を含有する、金属イオンキレート化成分に共有結合された朝タンパク質 1 1 b / 1 1 1 a レセプター結合性ベンゾジアゼピンを含んで成る化合物の "" T c キレート化剤を提供する。

他の態様において、本発明は、有効診断畳の本発明のシンチグラフィック造影 剤または鉛体を哺乳動物の体に投与し、そして血栓に肩在化された放射能を検出 する工程を含む方法を退けする。

発明の詳細な説明

木明細暦において参照する特許および科学文献は、当業者にとって入手可能な 知識を確けする。

本発明の化合物は、朝々ンパク質11b/111aレセブター結合性ペンゾジアゼピン成分と、金属イオンキレート化成分と含んで成る。本発明によれば、用語「ペンゾジアゼピン成分」は互換的であり、そしてペンゾジアゼピン成分」は互換的であり、そしてペンゾジアゼピン成分」は互換的でありの標準アッセイ、例えば、Zucker、Methods in Enzymolokができたで成る任意の分子を包含するとして定義される。仙小板様集配当の標準アッセイ、例えば、Zucker、Methods in Enzymolokがでいった、例えば、Zucker、Methods in Enzymolokがでとが、化合物が実質的な効力を保持するかぎり、本発明の化合物は任意のベングジアゼピン成分を含んで成ることができる。本発明において定義するとき、「実質的な効力」は、好ましくは、約1μMより低いとト価小板凝集の間部についての1C。、より好ましくは約0.1μMより低いとト価小板凝集の間部についての1C。、として定義される。

**好ましくは、ベンゾジアゼピンの仙小板凝集側等活性に実質的に影響を与えないで金属イオンキレート化剤の共有結合のために、環換ベンゾジアゼピンをさら** 

に誘導化することができるかぎり、K u 他、前指に開示されている囮換1,4-ベンゾジアゼピン誘導体は本発明の化合物のベンゾジアゼピン成分として使用される。同様に、ベンゾジアゼピンの順小板凝集阻害活性に装置的に影響を与えないで金屈イオンキレート化剤の具有結合のために、関換ベンゾジアゼピンジオンをさらに誘導化することができるかぎり、米国特許第5,403,836号、第5,674,863号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,705,890号、および第5,716,951に開示されている任意の関換ベンゾジアゼピンジオンは本発明の化合物のベンゾジアゼピン成分として使用される。よりがましくは、米国特許第5,663,166号に開示されかつ特許翻求されている関換1,4-ベンゾジアゼピンして使用される。最も好ましくは、後に記載する式にb/111a結合性成分として使用される。最も好ましくは、後に記載する式に対応する関換1,4-ベンゾジアゼピンー2,5-ジオンは、本発明の化合物中の期タンパク質110がはする関換1,4-ベンゾジアゼピンー2,5-ジオンは、本発明の化合物中の動タンパク質1110がはする関換1,4-ベンゾジアゼピンー2,5-ジオンは、本発明の化合物中の動タンパク質110/111a結合性成分として使用される。

1つの態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する 【化10】

式中R ' はC, ーC\* 低級アルキルであり、R ' 、R ' 、R ' 、および R は各々独立してH、C, ーC\* 低級アルキル、間換C, ーC\* アルキル、アリール、置換アリール、またはそれらの糾合わせであり、L ' は結合部分であり、Qは正に将電した瓮紫含肓部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

本発明において定義するとき、「閩換C, ーC\* アルキル」は、ヒドロキシル塩、エーテル、チオエーテル、C, ーC\* 分枝鎖状炭化水素、C, ーC\* 荷鎖状炭化水素、アミン、第一級アルキルアミン、第二級アルキルアミン、第一級アリ

アルキルアミン、第一級アリールアミン、第二級アリールアミン、ニトロ基、ハ 長さのアルキルを意味する。本発明によれば、「アリール」は飽和もしくは不飽 ロゲン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、およびその他で電 **ールアミン、第二級アリールアミン、第一級アルキルシリケート、第二級アルキ** ルシリケート、第三級アルキルシリケート、およびその他で置換された表示した 和であることができ、必要に応じて複素環式であることができる。本発明の「閸 換アリール」は、必要に応じて複素環式であることができかつ1またはそれ以上 の位置においてヒドロキシル基、エーテル、チオエーテル、C,-C。分枝鎖状 炭化水素、C, -C。直鎖状炭化水素、アミン、第一級アルキルアミン、 換されたアリールを意味する。

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する

式中R ゚はC ၊ ーC "低級アルキルであり、R '、R ゚、R ゚、および R"は各々独立してH、C, -C、低級アルキル、置換C, -C, アルキル、ア リール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L、は結合部分であり Qは正に帯阻した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤で

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する

特表2003-503310

式中 $R^{3}$  は $C_{1}$   $-C_{8}$  低級アルキルであり、 $R^{'}$  、  $R^{'}$  、  $R^{'}$  、 および R は各々独立してH、C, -C, 低級アルキル、置換C, -C, アルキル、ア リール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L」は結合部分であり 、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤で

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する

式中R はC, ーC。低級アルキルであり、R 、 R 、 R 、 R 、 もよび R"は各々独立してH、C, -C, 低級アルキル、置換C, -C, アルキル、ア リール、覆換アリール、またはそれらの組合わせであり、L「は結合部分であり 、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤で

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する:

式中R<sup>5</sup> はC, ーC,低級アルキルであり、R'、R'、R'、および 、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤で R は各々独立してH、C, -C。低級アルキル、置換C, -C。アルキル、ア リール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L「は結合部分であり

[(1 5]

 $_{\rm HPR}^{\rm L}$  は $_{\rm C_1}$   $_{\rm C_3}$   $_{\rm C_4}$   $_{\rm C_4}$   $_{\rm C_5}$   $_{\rm C_7}$   $_{\rm C_7}$ リール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L^は結合部分であり 、QはIliに帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤で R <sup>\*</sup> は各々独立してH、C <sup>,</sup> 一C \* 低級アルキル、置換C <sup>,</sup> 一C \* アルキル、ア

「記式の各々において、結合部分し」は約3~約9つのメチレン基を含有する 2価の填であるか、あるいはL^は約3~約9つのメチレン基に等しい長さを有 する2個の基である。近ましくは、L^は約4~約6つのメチレン基に等しい艮 さを行する。より好ましくは、L^は約5つのメチレン基に等しい長さを有する 。L^は好ましくは1またはそれ以上のsp<sup>°</sup> またはsp原子を含有し、こうし 、アリール、複紮環式、またはN、OまたはSを含有する1またはそれ以上の官 **態基を含有することができる。好ましくは、L^はケトン、スルホキシド、第二** を含んで成る。より好ましくは、L^はチオエーテルを含んで成る。より好まし て拘束される。本発明によれば、L^は1またはそれ以上のアルケン、アルキン **枞アミン、アミド、ウレイド、カルバメート、スルホンアミド、またはスルホン** くは、し゛はエーテル、特にアルキルエーテル、例えば、メチルエーテルを含ん

正に帯地した部分負は1またはそれ以上の窒素原子を含有し、そして前記原子 が心理学的 p Hにおいて少なくとも 10% 近に帯電しているために十分な p K b を有する。本発明によれば、Qは単離されているか、あるいは他の窒素原子と接 合している1またはそれ以上の第一級、第二級、第三級、または第四級アミノま たはイミンを含んで成ることができる。あるいは、Qは飽和もしくは不飽和の

特表2003-503310

**芳香族を包含する)複素環式基であることができ、ただし前記基は生理学的 P H** において正電前を有する。

含有複素環は、アミノ、イミノ、アミジノ、アミノメチレンアミノ、イミノメチ ルアミノ、ゲアジニノ、N゜ーアミノーゲアジニン、アルキルアミノ、ジアルキ ルアミノ、トリアルキルアミノ、またはアルキリデンアミノ排で関換されること ニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニ ル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、1,3ージアザンクロ **ヘキシー4ーエン、およびそれらの組合わせ。必要に応じて、任意の前述の窓案** 、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アルキリデンアミノ、ピラニル、ピ ロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピ リダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3 Hーインドリル、インドリル 、1Hーインダゾリル、プリニル、4Hーキノリジニル、イソキノリル、キノリ ル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリ ニル、プテリジニル、4aH-カルパゾリル、カルパゾリル、b-カルポリニル 、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロニル、フェナジニル、フェ ナルサジニル、フェノチアジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリ 本発明によれば、Qは下記のような基から選択されるが、これらに限定されな い:アミノ、イミノ、アミジノ、アミノメチレンイミノ、アミノメチレンアミノ 、イミノメチルアミノ、ゲアジニノ、N ーアミノヴアジニノ、アルキルアミノ ができる。好ましくは、Qはアミジノまたは樹換アミジノ鼻である。

を製造する方法は、米風特許第5,403,836号、第5,493,020号 565, 449号、第5, 663, 166号、第5, 674, 863号 5.1および下記の実施例に開示されている。関換헮タンパク貿1.1 b/11.1.a レセプター結合性ベンゾジアゼピンを製造する方法は、Ku他、前掲に開示され **置換額タンパク質11b/111aレセプター結合性 ベンゾジアゼピンジオン** 890号、 および第5, 716, 674,865号、第5,705, 笼2.

本芸VIJの化合物は、任意の金属イオンキレート化剤を含んで成ることができる 。 金属イオンキレート化剤の存在が糖タンパク質!! b/!!! a レセプターに

結合する化合物の能力を実質的に妨害しないかぎり、金属イオンキレート化剤をベンゾジアゼピンスカホールドの任意の位置において證換ベンゾジアゼピンに結合することができる。「実質的に妨害する」とは、上に定義したように、化合物がヒト血小板凝集を阻害する効力を多少有することを意味する。

例えば、本発明の化合物は下記式を有する金属イオンキレート化剤を含んで成

ることができる:

式中 (pgp) <sup>1</sup> は水素またはチオール保護基であり、そして (aa) はチオール基を含まない。 一または β - アミノ酸である。 好ましい態様において、アミノ酸はグリシンである。 このような金属イオンキレート化剤を製造する方法は、米国特許第5,681,541号、米国特許第5,811,394号に記載されて第5,788,960号、および米国特許第5,811,394号に記載されている。

あるいは、本発明の化合物は、下記の特許に記載されているように、金属イオンと電子的に中性の鉛体を形成することができる金属イオンキレート化剤を含んで成ることができる:米国特許第5,720,934号、米国特許第5,776,428号、および米国特許第5,780,007号、許可されたUSSN08/467,791、USSN08/468,964およびUSSN08/170,299、およびUSSN07/871,282。このようなキレート化剤は下記のものを包含するが、これらに限定されない:

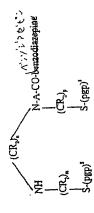
216

式中XはHまたは保護基であり、そして(アミノ酸)は任意のアミノ酸である

(L17)

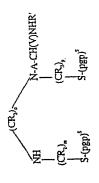
ر ۲۶۴۲ کا ۱۳۰۰ کا ۱۶۶۰ آگا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۲۶۰۰ کا ۲۶۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۰ کا ۱۳۰۶ کا ۱۳۰ کا ۱۳۰ کا ۱۳۰ کا ۱۳۰۶ کا ۱۳۰ ک 式中XはHまたは保護基であり、そして(アミノ酸)は任意のアミノ酸である

[(k18]



式中各Rは独立してH、CH。またはC。H。であることができ、各(p g p ) は独立してチオール保護基またはHであることができ、m、n およびp は独立して2または3である。A は直鎖状C, ーC。アルキル、置換直鎖状C, ーC。アルキル、環状C, ーC。アルキル、環状C, ーC。アルキル、環状C, ーC。アルキル、配換環状C。ーC。アルキル、アリール、電換アリール、またはそれらの組合わせであり、そしてXはベンゾジアゼピンである;および

[1K19]



式中各Rは独立してH、CH。またはC<sub>2</sub> H。であることができ、m、n および pは独立して2または3であり、A は直鎖状C<sub>1</sub> ー C。アルキル、置換直鎖状 C<sub>1</sub> ー C。アルキル、置換直鎖状 C<sub>1</sub> ー C。アルキル、環状C。一 C。アルキル、環境でリール、電換アリール、またはそれらの和合わせであり、VはHまたはCOーベンゾジアゼピンであり、R'はHまたはベンゾジアゼピンであり、ただしVがHであるとき、R'はベングジアゼピンであり、そだしVが

はCO-ベンゾジアゼピンである。本発明によれば、ビスアミド、ビスチオールの式中の置機誘導体は上に定殺した通りである。

あるいは、本発明の化合物は、下記のものから成る群から選択される式を有する金属イオンキレート化剤を含んで成ることができる:

ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)

F記式を有するDTPAの誘導体:

(HOOCCH2) 2 N (CR2) (CR2) N (CH2 COOH) (CR2

) (CR2) N (CH2 COOH) 2;

式||冷Rは独立してH、C, ーC, アルキル、またはアリールであり、そして

1つのRは2価のリンカーに共有結合している。

エチレンジアミン四酢酸(E D T A);

ド記式を有するEDTAの誘導体:

(HOOCCH, ), N (CR, ) (CR, ) N (CH, COOH);

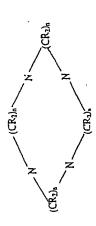
式中名Rは独立してH、C, ーC,アルキル、またはアリールであり、そして

1 つのRは2 何のリンカーに共有結合している;

1, 4, 7, 10ーテトラアザシクロドデカン四酢酸およびその誘導体:

ト記式を有する金属イオンキレート化剤:

(K20)



式中nは2または3である幣数であり、そして各Rは独立してH、C・-C・アルキル、またはアリールであり、そして1つのRは2価のベンゾジアゼピン誘導体に共行結合している。

より好ましくは、本発明の化合物はモノアミン、ジアミド、単一のチオールを含行する企成イオンキレート化剤、例えば、普通に譲渡された同時継続USSN08/253,973号に記載されているキレート化剤を含んで成る。このよ

(22)

特费2003-503310

うな金属イオンキレート化剤の例は下記式を有するキレート化剤である:

K2 1.)

15. L.C.

(K22

式中n、mおよびpの各々は独立して0または1である整数であり、各R'は 独立してH、低級アルキル、C₂ーC,ヒドロキシアルキル、またはC₂ーC, アルコキシアルキルであり、そして各Rは独立してHまたはR"であり、ここで R"はチオール基を含有しない関換C,ーC,アルキル、非関換C,ーC,アル キル、非隘換フェニル、またはチオール馬を含有しないフェニルであり、そして 1つのRまたはR'はL<sup>2</sup>であり、L<sup>2</sup>は金属キレート化剤を削タンパク質11 b/1113レセプター結合性ベングジアゼピンに結合させる2価のリンカー部 分であり、ここで1つのR'はL<sup>2</sup>であり、NR'₂はアミンである。この態様 において、L<sup>2</sup>はC,ーC。直鎖状アルキル様、分枝鎖状アルキル様、環状アル キル基、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、スルホンアミド、エーテル、 チオエーテル、アミン、アルケン、アルキン、1,2一結合、関換されていても よい、ベンゼン環、1,3一結合、留換されていてもよい、ベンゼン環、1,4 一結合、置換されていてもよい、ベンゼン環、またはアミノ酸、またはそれらの 組合わせであることができる。この態様において、R"はC,ーC。直鎖状アル キル:分枝鎖状アルキル様:環状アルキル様:C,0C,-、C,NHC.

C。複素環式基、またはそれらの組合わせであることができる。本発明によれば **基、置換チオール、エーテル、ホスフェート、サルフェート基で置換されたフェ** 、モノアミン、ジアミド、チオール含有キレート化剤の式における罹換誘導体は り、ここでq+rの合計は6以下である;(C · -C。)アルキルーX、ここで Xはヒドロキシル基、閥換アミン、ゲアニジン、アミジン、懺換チオール基、ま たはカルボン酸、エステル、ホスフェート、またはサルフェート基である;フェ ニル基またはハロゲン、ヒドロキシル基、置換アミン、ゲアニジン基、アミジン **−または−C。SC,−基、ここでqおよびrは各々独立して1~5の整数であ** ニル基:インドール基:1~3個の窒素、酸素または硫黄原子を含有するC. 上に定義した通りである。

より好ましくは、本発明の化合物は下記式の単一のチオールを含有する基を含 んで成る金属イオンキレート化剤を含んで成る

$$A-CZ(B) - \{C(R^{n}R^{0})\}$$
 , -X

または1であり、(4)AがHまたはR<sup>"</sup>である場合、BがSHであるとき、X R ( ${
m g}$   ${
m c}$   ${
m c}$  )  $-{
m c}$   ${
m d}$   ${
m d}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m c}$   ${
m d}$   ${
m c}$   ${
m$ である場合、AはHOOCー、H2 NOCー、-NHOC-または-00 CーでありかつBはSHであり、(6)2がメチルである場合、Xはメチルであ 2 NOC-、-NHOC-または-OOC-であり、XはSHでありかつnはO はーNHR゛またはーN(R゛)ーでありかつXがSHであるとき、BはーNH \* アルキル、分枝鎖状C, -C。アルキル、または環状C3 -C\* アルキルであ り、nはO、1または2であり、R<sup>°</sup> はC<sub>1</sub> ーC₁アルキル、アミノ酸、または (2) XがーNHR゛またはーN(R゛) ーである場合、BはSHでありかつn は1または2であり、(3)BがHまたはR "である場合、AはHOOCー、H NOC-またはR "であり、BはH、SH、-NHR 、-N(R ) -または R であり、ZはHまたはR であり、XはSH、ーNHR 、ーN (R ´) ー またはR"であり、R^、R^およびR「は独立してH、直鎖状C・一C 式中AはH、HOOC-、H2 NOC-、-NHOC-、-00C-、R<sup>2</sup>2 2~約10アミノ酸を含んで成るペプチドであり、そして(1)Bが一NHR またはーN(R')ーである場合、XはSHでありかつnは1または2であり、

り、AはHOOC一、H² NOC一、一NHOCーまたは一OOCーでありかつ BはSHでありかつnは0であり、そして(7)BがSHである場合、XはSH ではなくそしてXがSHであるとき、BはSHではない。

特表2003-503310

本発明によれば、単一のチオールを含有する基を含んで成る金属イオンキレー ト化剤は下記式を有することができる:

式中(アミノ酸)、および(アミノ酸)。 は各々独立してチオール基を含まな い任意の第一級αーまたはB-アミノ酸であり、2 はシステイン、ホモシステ イン、イソシステイン、ペニシルアミン、2ーメルカプトエチルアミン、2ーメ R'-C0-(アミノ酸)'-(アミノ酸)'-Z'

巷(ここでR およびR の各々は独立してH、結合、低級(C  $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$ キルである)、アミノ酸または2~10アミノ酸を含んで成るペプチドに共有結 ルカプトプロピルアミン、2 -- メルカプト -- 2 -- メチルプロピルアミン、および 3ーメルカプトプロピルアミンから成る群から選択され、そしてR は低級 (C -C0はアミノ酸、ペプチド、また は(aa)ーペプチドであり、ここで2 ゚ はシステイン、ホモシステイン、イソ システインまたペニシルアミンであるとき、Z はヒドロキシル縣、NR R R ーC<sup>'</sup> )アルキルであるか、あるいはR<sup>'</sup> 合したカルボニル基である;および

あるいは、単一のチオールを含有する基を含んで成る金属イオンキレート化剤 は下記式を有することができる:

メルカプトプロピオネートから成る群から選択され、そしてR「はH、結合、低 は(a a)ーペプチドであり、ここでYはシステイン、ホモシステイン、イソシ ステインまたはペニシルアミンであるとき、YはーH、アミノ酸、ペプチド、ま ン、イソシステイン、ペニシルアミン、2ーメルカプトアセテート、2ーメルカ プトプロピオネート、2-メルカプト-2-メチルブロピオネート、および3~ 粉(C'ーc')アルキルであり、そしてNHR' はアミノ酸、ペプチド、また 式巾(アミノ酸) および(アミノ酸) は各々独立してチオール基を含まな ハ任意の第一級αーまたはβーアミノ酸であり、Y はシステイン、ホモシステイ Y - (アミノ酸)<sup>2</sup> - (アミノ酸) ' -NHR<sup>2</sup> たは(aa)一ペプチドに共有結合されたアミノ基を含んで成る。

4ーアミノメチルーフェニルアラニン(Amf);Sー(2ーアミノエチル)シ 本発明のキレート化剤のカルボキシル米蜵のアミノ酸は、カルボン酸の形態また ば、Dーフェニルアラニン(F。)、Dートリプトファン(W。)、Dーチロン ン (Yn) 、およびその他:Lー(4ークロロフェニル)アラニン(C p a); 4ーアミノーテトラヒドロチオピラン-4ーカルボン酸(Thp);2ーナフチ ルアラニン(Nal);D-2-ナフチルアラニン(D-Nal);ジプロビル ゲリシン(Dpg):ノルロイシン(Nle);ホモシステイン(Hcy);ホ モホモシステイン(H h c):アミノ酪酸(A i b); 2ーアミノインダンー 2 ーカルボン酸(A i n):4 ーアミノシクロヘキシルアラニン(A c h x a); された、関換された、または変更されたアミノ酸を使用することができる。本明 **削散において使用するとき、用語「修飾された、馓換された、または変更された** αーまたはβーアミノ酸」は、啜定なしに、下記のものを包含する:ペニシルア ミン (Pen) ; 6ーアミノカプロン酸 (Aca) ; ホモリシン (Hly) ;L — [S— (3—アミノプロピル) システイン] (A p c);Dーアミノ酸、例え ノ酪般(A b u):ノルバリン(N v a):4ーアミジノーフェニルアラリン A m p);2ーアミノスベリン梭(A s u);およびその他。本発明によれば、 ステイン(Aec):0-(3-アミノプロピル)セリン(Aps):2-ア 本発明の単⋯チオールのキレート化剤において、任意の天然に存在する、 はアミド化された形態であることができる。

例えば、適当な金属イオンキレート化剤は下記式の任意の式を有することがで

-2-メルカプト-2-メチルプロピルアミ -2-メルカプトプロピルアミンー -2-メルカプトエチルアミンー、 ーホモシステインー、 ーインシステインー、 ーペーシャンドンー ーシステインー、 - (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸) (アミノ酸)

-3-メルカプトプロピルアミン-- (アミノ酸) 2 (アミノ酸)

92

特表2003-503310

ここでキレート化剤は置換ベンゾジアゼピンまたはリンカー基にキレート化剤 のカルボキシル末端との共有結合またはアミノ酸基の1つの上の側鎖を介して結 合されている。 他の適当な金属イオンキレート化剤は、下記のものから成る情から選択される キレート化剤を包含する

— (α, βーまたはβ, γージアミノ酸) ーイソシステインー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ, γージアミノ酸) γージアミノ酸) ーホモシステインー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ, γージアミノ酸) ーシステインー (アミノ酸) -- (a, βーまたはβ, γージアミノ酸) ーペニシルアミンー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ, 2ーメルカプト酢酸一 (アミノ酸)

 $-(\alpha, \beta-\pi \hbar t \beta)$ 2-または3-メルカプトプロピオン酸ー (アミノ酸)

2ーメルカプトー2ーメチルプロピオン酸ー (アミノ酸) ー (α, βーまたは β, γージアミノ酸) , yージアミノ酸)

アミノ末端との共有結合またはアミノ酸基の1つの上の側鎖を介して結合されて ここでキレート化剤は置換ベンゾジアゼピンまたはリンカー基にキレート化剤の

**ーアミノ基よりむしろ εーアミノ基が隣接するアミノ酸のカルボキシル基に共有** 結合してペプチド結合を形成している、リシン残据を表す; 5 - 0 r n は典型的 例えば、本発明の化合物は下記の式から成る群から選択される式を有する企匠 イオンキレート化剤を包含することができる:-GIy-GIy-Cys、-G 1 y - G 1 y - C y s 7 ₹ K, G 1 y - G 1 y - C y s - C y s - G 1 y - G 1 yー、-G1y-G1y-C1y-Cys (配列番号1)、-G1y-G1y -G1y-Cysアミド (配列路号1)、Arg-C1y-Cys-、- (ε- $Lys) - G1y - Cys - (\delta - Orn) - G1y - Cys - (\gamma - (\gamma - \gamma))$ Dab) -Cly-Cys-、および- (β-Dap) -Lys-Cys-およ びその他。(これらの式において、理解されるように、εーLysは典型的なα

特表2003-503310

アミノ基が隣接するアミノ酸のカルボキシル基に共有結合してペプチド結合を形 共有結合してペプチド結合を形成している、オルニチン残基を表す; y - D a b はy-アミノ基が隣接するアミノ酸のカルボキシル基に共有結合してペプチド結 成している、1, 3ージアミノプロピオン酸機基を表す。アミノ酸の他の略号は 慣用のものである。表示「C y s アミド」は残基システインのアミド化された形 合を形成している、2,4ージアミノ酪酸残基を表す;そしてβ-Dapはβ-なαーアミノ基よりむしろゟーアミノ基が隣接するアミノ酸のカルボキシル基に 態を表す。)

**最も好ましい態様の余属イオンキレート化剤を製造する方法は、米国特計第5** , 443, 815号、第5, 807, 537号、第5, 814, 297号、およ 253, 678号, 08/253, 973号, および08/582, 134号。 び第5,866,097号、およびUSSN 08/236,402号、08/

性金属イオン、常磁性金属イオン、重金属イオン、希土類イオン、およびその他 本発明の化合物の金属イオン錯体を形成することができる。適当な金属イオンは 、コンピューター化技術において使用するために適当な放射性金属イオン、蛍光 Tcと本発明の 当業者は認識するように、大部分の金属イオンは前述の金属イオンキレート化 **剤にキレート化することができる。シグナル標識を発生することができる任意の** 金属イオンを本発明のベンゾジアゼピン誘導体化合物にキレート化し、こうして を包含する。放射性金属イオンおよび放射性核種は好ましい。 より好ましくは、 In, #40 化合物との間で形成された錯体を血栓の造影に使用される。 cは本発明の方法において使用される。最も好ましくは、 Ga, Cu, γ放射放射性核種、例えば、

レート化剤の原子は「配位子」として普通に知られている。キレート化技術にお いて、配位子はキレートの配位結合を形成する。本発明によれば、金属イオンが Tcに対する配位共有結合を介して少なくとも1つの硫質配位子結 金属イオンキレート化剤は金属イオンと会合してキレートを形成し、そしてキ Tcーキレートは好ま Tcであるとき、キレートは「"" Tcーキレート」と命名される。 Tcは親チオ性金属であり、こうして本発明の

と本発明の化合物を反応させる。このプロセスにおいて、任意の転移配位子、例 ば、還元剤、例えば、ジチオナイトイオン、第一スズイオンまたは第一鉄イオン の存在下に """ T c ペルテクネテートを化合物と反応させることができる。こ の方法において、最もがましい還元剤は塩化第一スズである。あるいは、鉛体お 配位子として普通に知られている他の化合物との前もって形成した不安定な錯体 えば、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコネート、グルコヘプトネート、またはマン 本発明の錯体およびキレートは既知の方法に従い形成することができる。例え よびキレートは配位子交換により形成することができ、ここで ニトールを使用することができる。

して、生きている哺乳動物に静脈内投与される。本発明の化合物は無菌の、無発 本発明の化合物を使用して製造された血栓造影剤は、好ましくは医薬組成物と 熱物質の、非経口的許容される水浴液として処方され、この浴液は必要に応じて 凍結乾燥された形態で供給され、ユーザーにより再構成されることができる。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を薬学上許容される希釈剤または担体 例えば、種に適切なアルブミンと組合わせて含んでなる。本明細諧において使 **用するとき、「薬学上許容される希釈剤または担体」は、任意の、すべての溶媒** 、分散媒質、抗菌および抗真菌剤、等張剤、酵素インヒビター、安定剤、および その他を包含することができる。薬学的に活性な物質のためにこのような媒質お 等張性、安定性、およびその他に関して、このような非経口的に許容される裕浟 よび薬剤を使用することはこの分野においてよく知られている。例えば、塩化ナ トリウム注射およびリンガー注射は希釈剂として普通に使用されている。 p H、 の調製は当業者の技量の範囲内である。

このキットは緩衝剤、追加のバイアル、使川説明曹、およびその他を含むことが できる。本発明のキットは、前もって決定した髭の化合物、および必要に応じて 金属イオンがテクネチウムー99mであるとき、還元剤を含有する、密閉され たバイアルを含んで成る。適当量の転移配位子、例えば、酒石酸塩、クエン酸塩 、グルコネート、グルコヘプトネートまたはマンニトールをキットに含めること 本発明の化合物および組成物は、キットの成分として提供することができる。 もできる。キットの成分は液体、凍結または乾燥した形態であることができる。

**好ましくは、キットの成分は凍結乾燥された形態で提供される。** 

てまたは部分的にボーラスとして投与し、次いで1~2時間にわたって注入する 01mCi~約100mCiの放射低、好ましくは約1mCi~約20mCiの kg体虹の範囲であることができる。静脈内投与後、例えば、in vivoに 本党明によれば、本党明のベンゾジアゼピン誘導体化合物を含んでなる医薬組 成物から製造した造彫剤は、単一単位投与形態で静脈内に、完全にボーラスとし 放射能を含有する。単位投与園中の化合物の気圧は約0.1m1~約10m8/ 。単位投与で注射すべき溶液の畳は約0.01m1~約10m1であり、約0. おける放射能造影により、血栓部位をモニターする。

下記の実施例により、本発明を例示する。これらの実施例は本発明を限定しな

#### 決節例 1

1 – [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシステインアミド) メチル 5ージオンの合成 ] ー4ー(2-カルボキシエチル)-7-[(4-アミジノフェニル)メチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 典型的なベンゾジアゼピンジオン造影剤の合成を後述す

# A. N-Boc-5-ヒドロキシアントラニル酸 [1]

生ずる2相混合物を完全に混合するために反応器を撹拌した。反応混合物を室温 において24時間撹拌し、この時間において1.0リットルのエチルエーテルを 添加し、混合物を分液漏斗に移した。水性層をさらに 1. 0リットルのエチルエ ーテルで抽出し、2MのH。PO,でpH=3.0にした。生成物を水溶液から 溶液で洗浄し、Na』SO』上で乾燥し、遮過し、真空濃縮すると、N-Boc アントラニル酸(100g、0.65mol)を入れる。飽和炭酸ナトリウム浴 液(1. 5リットル)を撹拌しながら反応フラスコに添加した。二酸化炭紫の発 **磁気脱拌機を装備した5リットルの3首丸底フラスコのFilに、5ーヒドロキシ** 酢酸エチル(3×10リットル)で由出した。 - 緒にした有機相を飽和NaCl 生がおさまった後、1.5リットルのテトラヒドロフラン(THF)中のジー ロ - ブチルジカーポネート(156.8g、0.72mol)を反応器に添加し、 **-5-ヒドロキシアントラニル酸(153g、92.5%の収率)が得られた。** 

特喪2003-503310

に濃縮した。酢酸エチル (1.0リットル)を添加し、生ずる溶液を存住する固 、各リンス後にデカントした。一絡にした有機相を水(1.0リットル) および 飽和INaC1(500m1)で沈浄した。有機相を濾過し、真空濃縮すると、N -Boc-5-ベンジルオキシアントラニル骸、ベンジルエステルが赤味がかっ た褐色シロップ状物として得られた。粗生成物を沸騰するヘキサン(3 リットル )を注意して添加し、反応混合物を丸底フラスコに移し、ほぼ400m1の体視 **体からデカントした。フラスコを追加の酢酸エチル(2×50m1)でリンスし** )に移し、さらに10分間還流させた。旅波をまだ熱い間に濾過し、48時間放 45℃~50℃において6時間撹拌した。この時において、追加の臭化ベンジル 乾燥した 5 リットルの 3 首丸底フラスコにアルゴン雰囲気 Fに、水業化ナトリ ウム (95%、36.2g、1.51mol) を入れた。無水ジメチルホルムア ミド (DMF)をカニューレで添加し、次いで注意してN-Boc-5-ヒドロ キシアントラニル酸(150g、0.59mol)を添加した。反応混合物を氷 /水浴で冷却し、反応温度を50℃以下に保持しながら、臭化ベンジル(148 ml、1.24mol)を注射器で添加した。添加が完結した後、反応混合物を を添加し、反応を45℃~50℃においてさらに2時間続けた。酢酸(20m! B.NIBoc-5-ベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル [2] 冷すると、72gの生成物が得られた(28%の収率)。

# C. 5ーベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル、塩酸塩 [3]

161mmol)を、1.4MのHCl/酢酸エチル溶液(メタノールを塩化 **物をさらに2時間おだやかに撹拌した。結晶質生成物を遮過し、50m1の冷酢** 数エチルで洗浄した。微滑の浴媒を高真空下に除去すると、5ーペンジルオキシ アントラニル酸、ベンジルエステル、塩酸塩が得られた(53.48、86%の NIBoc-5-ベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル(70g アセチルに添加し、次いで酢酸エチルで希釈することによって調製した)に添加 した。反応混合物室温において21時間低拌した。0℃に冷却した後、反応退合

D. N- (カルボー1ープトキシメチル) - 5-ベンジルオキシアントラニル酸 、ベンジルエステル [4] (32)

E. N- (カルボー tーブトキシメチル) -5-ヒドロキシアントラニル酸 [5

Nー (カルボー t ープトキシメチル) ー5ーベンジルオキシアントラニル酸、ペンジルエステル (45.0g、101mmol) を、2リットルの丸底フラスコ中の1:1THF/酢酸エチル (1200ml) 中に溶解した。雰囲気をアルゴンでフラッシュし、10%Pd/C(4.0g)を添加した。反応雰囲気を水素ガスで置換し (4パージー充填サイクル)、反応混合物を水素のパルーン下に23時間撹拌した。雰囲気をアルゴンと置換し、セライトのパッドを近して反応混合物を濾過し、セライトパッドをメタノール (250ml) で洗浄した。溶媒を真空除去し、生ずる黄色固体を高真空下に一板配置すると、Nー (カルボーtープトキシメチル) ー5ーヒドロキシアントラニル酸が得られた (27.1g、100%の収率)。

F. N- (カルボベンジルオキシメチル) -5-アミノプロピオン酸、エチルエステル [6]

エチルアクリレート (24.4ml、225mmol) およびグリシン、ベンジルエステル、pートルエンスルホネート (50.0g、148mmol) を250mエステル、pートルエンスルホネート (50.0g、148mmol) を250mlの丸底フラスコリで一緒にした。撹拌しながら、注射器を介してトリエチルアミン (24.8ml、178mmol) を添加し、反応混合物を容温において22時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (660ml) と10%水性Na2CO, (300ml) との間に分配した。有機相を水 (100ml) および飽和NaCl (100ml) で洗浄した。有機相を水 (100ml) およびり、真空臓縮し、氷いで高真空下に排気すると、Nー (カルボベンジルオキシメチル) ー5ーアミノプロピオン酸、エチルエステルが黄色油状物として得られた(39.3g、73%の収率)。

F. 1 – (カルボーt ーブトキシメチル) ー4 – (2ーカルボエトキシエチル) ー7 ー7 ードロキシー3, 4ージとドロー1 H – 1, 4ーベンゾジアゼピンー2,5ージオン [7]

Nー (カルボー t ープトキシメチル) ー5ーとドロキシアントラニル酸 (26.7g、100mmol) を、乾燥した2リットルの丸底フラスコ中に入れた。 反応雰囲気をアルゴンでフラッシュし、熊水DMF (500ml) 中のNー (カルボペンジルオキシメチル) ー5ーアミノプロピオン酸、エチルエステル (29.109mmol) を添加し、氷いで0ー (7ーアザベンゾジアゼピントリオールー1ーイル) ー1, 1, 3, 3ーテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU試薬、39.9g、105mmol) を添加した。トリエチルアミン (42.0ml, 301mmol) を添加し、反応混合物を室温においてアルゴンのバルーン下に16時間撹拌した。DMFを真空下に回転蒸消器上で除去し、残留物を酢酸エチル (1.0リットル) と飽和NaHCO。(50ml) との間に分配した。有機相を冰 (500ml)、飽和NaCl (100ml) で洗浄し、Mg SO,で乾燥した。有機相を濾過し、排発性物質を回転蒸発器器にで真空除去し、残留油状物を高真空下に排気すると、油が得られた。この油を9:3酢酸エチル/メタノール (1200ml) 中に取り、アルゴン雰囲 特賽2003-503310

G. 1- (カルボー (コントキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル)
 -7- [(4-シアノフェニル)メチル] -3, 4-ジヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン [8]

H. 1 – (カルボー t ープトキシメチル) ー4 – (2 – カルボエトキシエチル)
 ー7 – [ (4 – アミジノフェニル) メチル] ー3, 4 – ジヒドロー I H ー I, 4 ーペンゾジアゼピンー 2, 5 – ジオン、アセテート [9]

エトキシエチル) ー 7 ー [ (4 ーアミジノフェニル) メチル] ー 3, 4 ージヒド エン(450ml)中に取り、これをまた同転蒸発器上で真空下に除去した。ジ 01)を添加した。反応混合物を撹拌し、60℃~65℃に5.5時間加熱した ム (9. 25g、120mmol)を添加した。反応混合物を発温においてアル 、段留物をアセトニトリル (200ml) 中に取り、挑結ガラスの崩斗を通して 随過した。反応器を追加のアセトニトリル (100ml) でリンスし、これをま た桃結ガラスの漏斗を通して濾過した。濾液を回転蒸発器上で真空濃縮し、を高 真空下に排気すると、1-(カルボーィープトキシメチル)ー4-(2-カルボ ローIH-1,4 ーベンゾジアゼピン-2,5 ージオン、アセテートが得られた (300ml) 中に取り、注射器を介してヨードメタン(5.2ml、84mm 反応混合物を冷却し、押発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去した。現留物 をアルゴン雰囲気下に無水メタノール(200ml)中に取り、酢酸アンモニウ 首底フラスコの中に、1 -- (カルボー t -- ブトキシメチル) -- 4 -- (2 -- カルボ 1)を入れた。フラスコをアルゴンガスでフラッシュし、無水ピリジン (90m 硫化水素ガスで飽和させた。入口筒および川口筒を除去し、反応混合物を55℃ ~60℃において21時間加熱した。反応混合物をアルゴンでパージし、揮発性 物質を同転蒸発器上で真空下に除去した。残留物を5:4ジクロロメタン/トル クロロメタン/トルエンを使用する処理をもう---仮反復した。残留物をアセトン ゴン雰囲気下に21時間撹拌した。|||発性物質を回転蒸発器上で真窓下に除去し ガス分散のための入口管および1:1の2MのNaOH/クロックス(Clo Γοx) 漂白剤を含有するトラップに接続された出口質を装備した、乾燥した3 エトキシエチル) ー7ー [ (4ーシアノフェニル) メチル] ー3, 4ージヒドロ -1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン (16.0g、31mmo 1)を添加し、次いでトリエチルアミン(7 0 m l)を添加した。生ずる溶液を (18.28、99%の収率)

1 - (カルボキシメチル) -4 - (2-カルボエトキシエチル) -7 - [(

4ーアミジノフェニル)メチル] -3,4-ジヒドロ-1 H-1,4-ベンソジ アゼピンー2, 5ージオン、塩酸塩 [10]

した固体を無水エチルエーテルで洗浄し、丸底フラスコに移し、高真空下に乾燥 2g、93%の収率)。 H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.25ppm(t、3 を乾燥丸底フラスコの中に入れ、注射器を介して4MのHC1/ジオキサンを添 反応混合物を窒温において 1. 5時間撹拌し、次いで無水エチルエーテ 0リットル)の撹拌した溶液に滴下した。添加が完結した後、生ずる懸 閩液をさらに 1 5 分間撹拌し、アルゴンガスのブランケット下に濾過した。収集 すると、1 ー(カルボキシメチル)ー4ー(2ーカルボエトキシエチル)-7-7 - [ (4 - アミジノフェニル) メチル] ー3, 4 - ジヒドロー I H - 1, 4 --[ (4ーアミジノフェニル) メチル] ー3, 4ージとドロー1H-1, 4ーベン 5-ジオン、アセテート (17. 7g、30mmol) **ゾジアゼピンー2, 5ージオン、塩酸塩が白色固体状物として得られた(14.** 1- (カルボー tーブトキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル) 70ppm (m, 2H); 3.70-4.21ppm (m, 4H) 4. 12 (q, 2H); 4. 50ppm (s, 2H); 5. 39ppm (s, H);7.20ppm-7.40ppm (m, 3H);7.71ppm (d, H); 7. 83ppm (d, 2H) H); 2.

 FmocーゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステイニルーリ ンクアミド樹脂 [11]

8、8.25mmo1)を順次にNーFnocーSートリチルシステイン、Fm ゲリシンも下記の固相ペプチド合成プロトコルに従いカップリングさせた:樹脂 って、N-末端のFmoc基を除去した。樹脂をDMF(4×1分)で洗浄した 生ずる樹脂-担持N-末端遊離アミンをDMFの中に懸濁させ、1:1の2-(1Hーベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロ o c ーゲリシン、Fmoc-ゲリシン、Fmoc-ゲリシン、およびFmoc-5分、次いで15分)で処理することによ ニウムヘキサフルオロホスフェート/N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(H A Fmoc-リンク (Rink) アミド樹脂 (12.5g、0.66mmol/ を20%ペプチジン/DMF(2回、

3ml, 47.6m no 1)の0.45M溶液で前もって活性化したNーFnoc-S-トリチルシ TU/HOBt) およびジイソプロピルエチルアミン (8. ステイン(13.7g、23.4mmol)と反応させた。

**り手順において樹脂担持ペプチドと反応させて、Fmoc-ゲリシルーグリシル** ジクロロメタン (3回) で洗浄し、真空乾燥した。 樹脂の小さい部分についての **遺脂をDMF(3回)、ジクロロメタン(3回)、およびDMF(3回)で洗浄** した。Fmocーグリシン(7.0g、23.5mmol)を同様に3つの順次 - がリシルー S ートリチルシステイニルーリンクアミド樹脂を生成した。樹脂を 置換分析は、樹脂置換がO.13mmo1/gであることを示した。

ンアミド)メチル] ー4ー(2ーカルボエトキシエチル)ー7ー[(4ーアミジ K. 1ー [ (カルボキングリシルーゲリシルーグリシルーSートリチルシステイ ノフェニル)メチル] ー3, 4ージヒドロー1H-1, 4ーベンゾジアゼピンー 2, 5ージオン、トリフルオロアセテート [12]

3m1、8.7mm01)を滴下した。添加が完結した後、この溶液を0℃にお - [ (4ーアミジノフェニル) メチル] -3, 4ージヒドロー1H-1, 4ーベ ンゾジアゼピン-2, 5-ジオン、塩酸塩 (5.9g、11.36mmol)を ミンに添加した。この樹脂をDMF(6回)およびジクロロメタン(3回)で洗 **争した。樹脂を3回トリフルオロ酢酸(40m1)で10分間処埋し、各回脱保 護混合物を丸底フラスコの中に排出した。樹脂を2回ジクロロメタン(75ml** |禅発性物質を回転蒸発器||上で真空||下除去した。樹脂を無水クロロホルムで数 Fmoc-ゲリシルーゲリシルーゲリシルーS-トリチルシステイニルーリン (2回)で処理し、DMF (2回)で洗浄した 別々に、1-(カルボキシメチル)-4-(2-カルボエトキシエチル)-7 アルゴン雰囲気下に乾燥丸底フラスコの中に入れ、無水DMF(75m1)中に 容解した。この溶液を撹拌し、0 ℃に冷却し、4 ーメチルモルホリン (1.01 m1、9.2mmo1)で処埋し、次いでイソブチルクロロホルメート(1.1 **ハてさらに5分間撹拌し、前述したように発生させた樹脂ー担持ペプチド遊離ア** で洗浄した。ジクロロメタン洗液をトリフルオロ酢酸脱保羻混合物と一緒にし クアミド樹脂(53.4g、6.94mmol)を20%ピペリジン/DMF 🛚 75m1,5分、次いで15分)

特表2003-503310

A)中の0. 1%TFAの緞形勾配で溶離した。勾配は40分にわたって20% B/A~45%B/A~45であった。回分を逆相C18 HPLCにより分析 し、純粋な生成物を含有する画分を一緒にし、凍結乾燥させると、1-[(カル ポキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステインアミド) メチル ] ー4ー(2ーカルボエトキシエチル)ー7ー [(4ーアミジノフェニル)メチ 、31%の収容)。エレクトロスプレー質置分析は、998の分子イオンピーク フルオロアセテート (8. 4g) が得られた。この生成物を逆相C18 HPL Cにより精製した。このカラムに粗生成物のDMF溶液(7 0mg/m1)を負 晳し、90%アセトニトリル/水(裕城B)中の0.1%TFAおよび水(裕城 ルフヒドリルへのトリチル棋の結合を示す、残基のオレンジ色/黄色が消失する まで、これを反復した。和生成物をを高真空下に排気すると、1ー[(カルボキ -3, 4-ジヒドロー1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン、トリ 2. 17ml 回処理し、各回クロロホルムを回転蒸発器上で真空下に除去した。システインス ル] -3, 4ージヒドロー1 H-1, 4ーベンゾジアゼピン-2, 5ージオン、 4- (2-カルボエトキシエチル) -7- [ (4-アミジノフェニル) メチル] (M+H) を示した(C<sub>32</sub> H<sub>54</sub> N, O<sub>14</sub> Sについての理論値は998. シゲリシルーゲリシルーゲリシルーS-トリチルシステインアミド)メチル] トリフルオロアセテートが白色粉末として得られた (2.418、

L. 1— [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシステインアミド) メ チル] ー4ー (2ーカルボキシエチル) ー7ー [ (4ーアミジノフェニル) メチ ル] ー3, 4ージヒドロー1Hー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン、 トリフルオロアセテート [13]

1- [ (カルボキシグリシルーグリシルーグリシルーSートリチルシステインアミド) メチル] -4- (2-カルボエトキシエチル) -7- [ (4-アミジノフェニル) メチル] -3, 4-ジヒドロー1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2,5-ジオン、トリフルオロアセテート (2.38g、2.14mmol) を丸、5-ジオン、トリフルオロアセテート (3.38g、2.14mmol) を丸、0フラスコの中に入れ、メタノール (100ml) 中に溶解した。槌拝した溶液を1.0Mの水酸化リチウムの水溶液(8.7ml、8.7mmol) で窒温に

ートが白色粉末として得られた(1.08g、12.4mmol、58%のW率 で溶離した (水中の0. 1%TFAは溶媒Aであり、そして90%アセトニトリ 、純粋な生成物を含有する画分を一緒にし、凍結乾燥させると、1-[(カルボ カルボキシエチル)-7-[(4-アミジノフェニル)メチル]-3,4-ジヒ ドローIHー1,4ーベンゾジアゼピンー2,5ージオン、トリフルオロアセテ 物を90%アセトニトリル/水中の0. 1%TFA(20m1)中に済帰し、境 ドを通して生ずる沈瀾を濾過し、これを追加の水中の0. 1%TFA(100m 1) で洗浄した。一緒にした遮液を調製用逆相C18 HPLCにより精製した (少しずつ) 。このカラムを40分かけて100%A~15%B/Aの線形勾配 ル/水中の0. 1%TFAである)。 画分を逆相C18 HPLCにより分析し キシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシステインアミド)メチル]-4-(2-を添加して反応を急冷し、揮発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去した。残留 物をトリフルオロ酢酸/トリエチルシラン/水の91:4:5混合物(100m 1)で45分間処理した。揮発性物質を同転蒸発器上で真空下に除去した。残留 件した浴液を水中の0. 1%TFA (200ml)で希釈した。セライトのパッ 67m1, 8. 7mmol) おいて20時間処理した。トリフルオロ酢酸(0.

#### 实施例2

# テクネチウムー99mで放射能燃漑化するプラシーボバイアル法

0.9%生理食塩水中に溶解した100μ1の1mg/m1のTFΛ塩溶液としてほぼ100μgの実施例1のベンゾジアゼピン誘導体化合物を、「プラシーボバイアル」に添加した。このプラシーボバイアルは、凍結乾燥した5mgのナトリウムグルコヘブタネートニ水和物、50μgの塩化第一スズニ水和物、および1000μgのナトリウムエデテートニ水和物を含有した。次いで、全体射が1.1mlになるように、このバイアルを "" Tcーナトリウムペルデクネテート (30~50mC1) および生理食塩水で再構成した。再構成後、バイアルを整温において30分間インキュベートした。

""" T c 標識化ペンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を、下記の条件下に逆相分析用HPLCにより測定した:ウォーターズ(Waters) デルタ・パッ

特表2003-503310

クC18、5 μ g、3.9 m m×150 m m 分析用カラムに、各放射能標識化ペプチドを負荷し、ペプチドを1.2 m l / 分に等しい溶媒流速で溶離した。12~25%溶媒 B / 溶媒 A は水中の0.1% ( ν / ν ) トリフルオロ酢酸(TFA)であり、そして溶媒 B は90/10 ( ν / ν ) アセトニトリル/水中の0.1% ( ν / ν ) TFAである)を20分かけて使用し、淡いで25~100%溶媒 B / 溶媒 A の線形勾配を 4 分かけて使用し、そして100%溶媒 B / 溶媒 A の線形勾配を 4 分かけて使用し、そして100%溶媒 B / 溶媒 A を3分かけて使用して、勾配溶離を実行した(方法 1)。

コンピューター化データ収集および解析システム(Waters Mille nium)にリンクしたインライン放射分析検出器を使用するHPLC法において、放射性成分を検出した。 Tc-fルコヘプテート、Tc-Tデート、および Tc-fトリウムペルテクネテートはこれらの条件下に Tc-f および Tc-f がいたがいずせピンジオン誘導体は非常 Tc-f が開催に溶出するが、 Tc-f がが Tc-f がが Tc-f がが Tc-f が Tc-f

また、""" T c標識化ペンゾジアゼピンジオン誘導体の純度をTLC品質コントロール分析により測定した。放射能標識化ペプチドの試料を2つのゲルマン(G e 1 m a n)TTLC—SGストリップの各々の原点にスポットした。一方のストリップの各々を飽和生理食塩水(S A S)および1:1(v/v)メタノール:0.1M酢酸アンモニウム(M A M)中で現像し、乾燥させた。S A S ストリップをR f 0.75において切断し、そしてM A M X トリップをR f 0.4のにおいて切断した。ストリップの部分を線量カリブレーターにおいて放射能について計数し、そして各ストリップの上部および底部の部分の活性百分率を計算した。各試料の放射化学的純度を次のようにして計算した:

TLCによる純度=底部 (SAS) %-底部 (MAM) %

TLCによる放射化学的純度は≧90%であった。

#### 超到3

テクネチウムー99mで放射能標識化する処方キット法 成分を適当な比において水溶液中で一緒にし、pHをpH7.4に調節し、10mlをガラスバイアルの中に分散させ、凍結乾燥することによって、処方キ

ットを調製した。1m1(1つのパイアル)が下記の成分を含有するように、成分を水浴液中に溶解した:50μgの実施例1のペンゾジアゼピンジオン誘導体および25mgのナトリウムゲルコヘプトネート二水和物、50μgの塩化第一スズ二水和物、および5mgのLーメチオニン。全体積が1.0mlであるように、処方キットを"" Tcーナトリウムペルデクネデート(45~55mCiと、処方キットを Trintを Trintを Trintを Trint Trin

### T c 標識化ペンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を、下記の条件下に近相分析用HPLCにより測定した:ブルバックス(2 o r bax)300 S B C 1 8、4  $\mu$  g、4. 6 mm×2 5 0 mm分析用カラムに、各放射能標識化ペプチドを負荷し、ペプチドを1. 2 m 1/ 分に等しい浴媒流速で浴離した。2 3~4 6 %溶媒 B / 溶媒 C の線形勾配(溶媒 C は水中の 5 mMのテトラブチルアンモニウムホスフェート p H 7. 5 であり、そして溶媒 Dは6 0/4 0 7 セトニトリル/水中の 5 mMのテトラブチルアンモニウムホスフェート p H 7. 5 である)を2 0分かけて使用し、火いで 4 6~100%溶媒 D/溶媒 C の線形勾配を 5 かけて使用し、そして 1 00%溶媒 D/溶媒 Cを 3 分かけて使用し、くして 1 00%溶媒 D/溶媒 Cを 3 分かけて使用し、ないで 4 6~100%溶媒 D/溶媒 Cを 3 分かけて使用して、勾配溶精を契行した(方法 2 )。

実施例2において方法1について記載した同一検出法により、HPLC方法2において放射性成分を検出した。処方キット調製物から得られた放射化学的純度(注 T c 生成物ピークの面積%により決定される)は、>6時間について≥90%であった。

また、実施例2に記載するようなTLC品質コントロール分析により、 T・標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を測定した。

実施例 1 において合成された T c 標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体のH P L CおよびTLC分析の結果を表 1 に示す。

#### [表1]

99●TC際體化ベンゾジアゼピンジオン誘導体のIIPLCおよびTLC分析結果

	工厂新期	HPLC法	IIPLC保持時間	HPLC純度
	(%)		( <del>\$</del> )	(%)
班特極2	66	-	10.8, 12.0	92
Zingii X		-		
実施例3°	66	2	11. 8, 13. 7	94
	001	2	11. 6, 13. 5	94

# 2つのエントリーは処方キットの2つの異なるロットを表す。

#### 灾福函4

### in vitro砌究

Toーベンゾジアゼピンジオン誘導体を実施例2に記載されているよう

エン酸添加ヒト血液からの血小板を単難した。医倒による十分な説明と患者によ る自主的な同意、または選択を得た後、健康な成人ボランティアの肘前静脈から 2.7 m l の血液を抜出して、3 m l のクエン酸ナトリウム (3.8%w/v、p H7. 4)を含有するポリプロピレン注射器の中に入れた。生物学的流体を取り 扱う普遍的予盼手段に従った。クエン酸塩添加血液を50mlの円錐形違心質に 仙小板にជんだ血漿 (PRP)の調製。すべての実験において、実験の日にク 移し、900rpm(160×g)において10分間盛心してPRPを得た。

せた。PPPをデカントし、廃棄した。変性タイロード級衝液(0.8ml/m | のもとのPRP)を仙小板ペレットの上に直ちに屑状化し、プロスタグランジ して血小板の活性化を防止した。(McLane MA、Kowalska M 洗浄した血小板。PRPを2,200rpm(1,400×g)において12 分周遠心することによって、洗浄した血小板を調製した。血小板含畳が低い面漿 (PPP) をデカントし、生ずるペレットを変性タイロード緩衝液の中に懸濁さ ンE , (PGE, : 1 μ l の 4 0 μ M の溶液/m l のタイロード緩衝液)を添加

特表2003-503310

S. (1994) Biochem. J. 201:429-426)。ペレット をプラスチック製パスツールピペットで再懸濁させた。遠心工程を反復して而小 板を洗浄し、結合アッセイのために加小板を150m1のタイロード級衝液の中 A, Silver L, Sharril S」およびNiewiarowski にを祭した。

— (GF/C) を10mMのTris—HCl (pH9. 1) ポリエチレンイミ ポリエチレンイミン処理フィルター。アッセイ前に少なくとも1時間フィルタ Te標識化スンゾジアゼピンジオン誘導体の非特異的結合 ン (0. 5%) およびP829 (0. 001%) 中の予備ソーキングして、フィ nターに対する を減少させた。

24T、Brandel、マリイランド州ガイサースパーグ)を使用して、処理 C、Brandel、マリイランド州ガイサースパーグ)を通して濾過すること Tcーベンンジアゼピンジャン誘導体を近離 Tcーベンンジアゼピンジオン誘導体から分離した。次いでフィルターを リコートを適当な管に添加した。過剰の非標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体 れたブランデル・セル(Brandel Cell収集器(カタログNo.SM 9mlの10mMのTris-HC1級衝液pH7.8(4℃)で洗浄し、ガン するタイロード緩衝液の全体積250μ1において酸塩水中で37℃において6 (100μM) を完全に飽和したGPIIb/IIIaレセプターに添加するこ とによって、非特異的結合を測定した。真空源(15~20mmHg)に接続さ 1、0.7、0.5、0.3、0.1、および0.07mMの最終濃度)を含有 0 分開シラン化ガラス管の中で、血小板をインキュベートした。「活性化」血小 Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体の結合を測定するために および250mMのCaCl² およびMBCl² の1:1混合物の10μlのア したGFノCガラスファイバーのフィルター(カタロゲNo.FP24-GF/ 、ADP (20μMの現終濃度)の0.5mMの溶液の10μ1のアリコート、 Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体(50、30、10、7、5、3、 洗浄した血小板に対する。 Tcーベンブジアゼピンジオン誘導体の結合。 マカウンター中で放射能について計数した。 によって、血小板に結合した。 版に対する"""

フォルニア州サンディエゴ)からの対合スチューデントのも検定を使用して2因 子の各々における2因子のベルの間で、各応答変数を比較した。帰無仮説の棄却 :基底(ADPなし);レベル2。活性化(ADP)、因子レベルを同一個体か 5単鑑した血小板において比較した。実験を同時に実施した。被検体からの仙小 セピンジオン誘導体の結合についての平均K』は、それぞれ、30.5nMおよ ジオン誘導体は活性化血小板に結合した。試験したすべての濃度にわたる活性化 血小板に対する結合の平均増加倍数は1.8であり、1.2~2.3倍の範囲で 計算。過剰の非標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の存在下の非特異的結合 ware Inc.)ソフトウェアパッケージにおいて線形回帰関数と適合させ た。K. 値を勾配の負逆数として計算した。 統計。インスター・プロゲラム ( のために、限界p値を0.05に設定した。応答変数について:K1;レベル1 Tcーベンゾジア Tcーベンゾジアゼピン あった。K.a が誘導されたスキャッチャードプロットから得られたデータを表2 を過剰のベンゾジアゼピンジオン誘導体の非存在下に測定した全結合から減ずる Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体の特異的結合を計算 Press Ltd. (ニューヨーケ州、1990) pp. 1-32。データ 点をカレイダゲラフ (KaleidaGrahp) (Synergy Soft Instar Program) (GraphPad Software, カリ した。下記の文献に記載されているように、データをスキャッチャードプロット としてプロットした:Bylung BDおよびYamamura HI、Me tllods for receptor bindillg, Ravens 版を使用した。 休止および活性化ヒト血小板に対する び13. 5nMであった。こうして、より多くの゛

[表2]

(44)

**特表2003-503310** 

## ヒト血小板に対する結合についてのK,値 (nM)

	テクネチウム	テクネチウム Tc 99m P424
	基底	ADP
被檢体1	32	15
被検体2	20	12
被檢体3	47	20
被檢体4	23	1
中均	30.5±6	13.5±3

ジアゼピンジオン誘導体は静止血小板よりも否性化された血小板により高い効力 これらのデータが証明するように、本発明に従い製造した で結合する。

実施例5

Tc標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体 を使用する深静脈の血栓症のin vivo造影 イヌモデルにおける

ロザミンとの組合わせで筋肉内鎖節させ、次いでナトリウムペントパルピタール で静脈内麻酔した。各動物において、18ゲージの血管カテーテルを右大腿散脈 **曜骨に配置した。カテーテルを除去し、縫合した削傷およびコイルの配置をX線** 3 匹の維種のイヌ(2 5~3 5 ポンド、一夜断食させた)をケタミンとアセプ の遠位半分に挿入し、8 mmのDacron゚ の巻いたステンレス鋼塞栓症コイ ル(Cook Co.、インジアナ州ブルーミントン)を大腿部脈のほぼ中間大 で証明された。次いで動物を一夜回復させた。

**駈置し、膀胱カテーテルを挿入して尿を収集した。低エネルギーの、万能コリメ** Tcに対する感光ピークを有するガンマカメラ下に動物 コイルの配置後1日に、各動物を再麻酔し、静脈内生理食塩水点滴を各前足に を仰臥させて配躍した。 ーターを装備し、

Tc [185~370mB 99mm 実施例1のベンゾジアゼピンジオン誘導体を

q (5~10mC1)] で麒麟化し、1つの河足静脈内ラインの上にその挿入点 |Fの前部両像を動力学的研究として最初の15分にわたって獲得し(10秒の両 において順次に注射した。 ガンマカメラの造影を注射と同時に開始した。心臓 像の顕得)、次いで注射後1、2、3 および4 時間に静止画像を獲得した。足上 の前部両像を500,000計数または20分(どちかがより短くても)の間ほ ぼ10~20分に、そして注射後1、2、3ねよび4時間に獲得した。膀胱の上 に鉛シールドを配置して、足の画像を収集した。

最終而像後、各動物をペントバルビタールで深く麻酔した。へパリン化注射器 により災災死投与俄の飽和塩化カリウム溶液を投与した。次いで血栓を含有する 人國都脈、対側(対照)足の散脈の同様な別片、血栓に対して近位の静脈の別片 コイルおよびコリメーターDacron繊維を分離し、そして各訳料を前もって 秤項した試験質の中に入れた。試料を秤匱し、Tc-99mチャンネルにおいて を使用して、2つの血液試料を収集し、次いで心臓内またはボーラス鄁脈内注射 、および大脳筋肉の試料を注意して解削した。血栓、コイルおよびコリメーター Dacron繊維を血質から解剖除去した。血栓、生理食塩水洗浄血質の試料、 ガンマウェルカウンター中で、注射した牧与蛩の呪知画分と一緒に計数した。

百分率 (ID%)/g、および血栓/血液および血栓/筋肉の比を決定した。コ 安英死西前に得られた血栓および血液における新鮮な血栓重量、注射投与量の ンピューターに記憶させた画像から、血栓および隣接する筋肉の上に描いた問題 の領域において測定した計数/絵紫の解析により、血栓/バックグラウンド比を **火定した。これらの実験からの組織のデータを装3に示す** 

3

特表2003-503310

表3

## 肺器栓および深静脈血栓のイヌモデル「

-	足血栓	肺血栓
血栓/バックグラウンド	4. 2 (n=2)	l. 3 (n=1)
ID%/g血栓	$0.050 \pm 0.020$	$0.15\pm0.048$
血栓/血液	9.1±4.6	27±9
血栓/筋肉1	30±15	l
血栓/正常の肺	•	6∓6Z
加栓斑菌	430±210mg	30±15mg

1 平均土標準偏差

1問題の画像の解析から

\*注射された投与圏%/g (ID%/g) の比

これらの結果が証明するように、本発明のTc-99m標識化ベンゾジアゼピ ンジオン誘導体を使用して、肺薬栓および深静脈血栓を急速にかつ効率よく1m

v 1 v o において投し川すことができる。

以上の開示は本発明のある種の特定の態様を強調し、そしてすべての変更また は同等の態様は添付された特許請求の範囲に記載される本洛明の精神および範囲 内に入ることを理解すべきである。 (48)

特表2003-503310

[手続補正書]

【提出日】平成13年10月19日(2001.10.19)

[手続補正1]

【補正対象書類名】明細醫

【補正対象項目名】全文

[補正方法] 変更

[補正の内容]

【38町の名称】 血栓造影用ベンゾジアゼピン誘導体

[特許請求の範囲]

【請求項1】 金属イオンキレート化剤に共有結合された糖タンパク質11b/11aレセプター結合性ベンゾジアゼピン誘導体を含んで成り、血小板凝集阻害についての標準アッセイにおいて測定したとき、ヒト血小板凝集を阻害する実質的な効力を保持する、化合物。

【謝求項2】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

1417

式中R はC, ーG 低級アルキルであり、R、、R、、R、、R、、およびR は各々独立してI, C, ーG 低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【
開求項3】 下記式を有する
請求項1に記載の化合物:

[2]

式中R<sup>2</sup>はG,一G低級アルキルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、およびR<sup>1</sup>は各々独立して R, G,一G,低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはそれ らの組合わせであり、L<sup>1</sup>は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【請求項4】 下記式を有する請求項1に記載の化合物

[化3]

式中R、はC,一C。低級アルキルであり、R、R、R、R、R、およびR、は各々独立してR、C,一C。低級アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、またはそれらの組合わせであり、L、は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【請求項5】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

(K4)

9

特表2003-503310

3

特喪2003-503310

式巾R はC, ーC, 低級アルキルであり、R'、R'、R'、およびR は各々独立してII、C, ーC, 低級アルキル、関換アルキル、アリール、関換アリール、またはそれらの組合わせであり、L は結合部分であり、Qは正に帯型した瓷素含有部分であり、V そしてMは金属イオンキレート化剤である。

【請求項6】 下記式を有する請求項1に記載の化合物:

(K2)

式中R<sup>\*</sup>はC. ーC.低級アルキルであり、R<sup>'</sup>、R<sup>'</sup>、R<sup>'</sup>、およびR<sup>'</sup>は各々独立してII. C. ーC.低級アルキル、関換アルキル、アリール、関換アリール、またはそれらの組合わせであり、L<sup>'</sup>は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有部分であり、そしてNは金属イオンキレート化剤である。

【耐水頃7】 下記式を有する謝水頃1に記載の化合物:

(ke]

式中 " はC, ーC, 低級アルキルであり、 R'、 R'、 R'、 R'、 および B' は各々独立して II、 C, ーC, 低級アルキル、関換アルキル、アリール、関換アリール、またはそれらの組合わせであり、 L' は結合部分であり、Qは正に帯型した瓷器含有部分であり、サモにMは金属イオンキレート化剤である。

【請求項8】 キレート化剤が単…のチオール含有基を含んでなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 単一のチオール含有基が下記式を有する、請求項8に記載の シ会物・

$$A-CZ$$
 (B) - {C (R R ) } ..-X

式中AddH、HOOC一、H\_NOC一、一NHOC一、一OOC一、R\_NOC一またはR\_であり、B はH、SH、一NHR、一N(R) - またはR\_であり、ZはHまたはR\_であり、XはSH、 ーC,アルキル、分枝鎖状C, ーC,アルキル、または環状C, ーC,アルキルであり、n はO、1またはZであり、R\_はC,ーC,アルキル、または環状C,ーC,アルキルであり、n な合んで成るペプチドであり、そして(I)Bが一NHR またはこ~約10アミノ酸を含んで成るペプチドであり、そして(I)Bが一NHR またはこ~約10アミノ酸合、XはSHでありかつnは1または2であり、(3)BがHまたはR「である場合、AddHOOC」、H\_NOC一、1、NOC一である場合、BはSHでありかつnは1または2であり、(3)BがHまたはR「である場合、AddHOOC」、AddHooc)、AddHまたはR「である場合、BがSHでありかつnは00一である場合、BがHまたはR「である場合、かがHまたはR」である場合、かがHまたはR「である場合、DがSHであるとき、XはーNHR またはーN(R))ーでありかつnは1または2であり、(5)XがHまたはR「である場合、AddHOOC」、H\_NOC)

Xはメチルであり、AはHOOCー、H\_NOCー、 - NHOCーまたは - OOCーでありかつBはS HでありかつnはOであり、そして(7)がBがSHである場合、XはSHではなくそして (6) Zがメチルである場合、 、-NHOC-または-OOC-でありかつBはSHであり、 XがSHであるとき、BはSHではない。

式巾Mは金属イオンキレート化剤である。

【間求項11】 Mが下記の基から成る群から選択される、請求項10に記載

ルであるか、あるいはR ーCOはアミノ酸、ペプチド、または(aa)ーペプチドで あり、ここで2 はシステイン、ホモシステイン、イソシステインまたはペニシル 式巾(アミノ酸) および(アミノ酸) は各々独立してチオール基を含まない任 プトプロピルアミンから成る群から選択され、そしてR'は低級 (c'-c') アルキ 独立してII、結合、低級(C' - C') アルキルである)、アミノ酸または2~10アミ イソシステイン、ペニシルアミン、2-メルカプトエチルアミン、2-メルカプト アミンであるとき、7 はヒドロキシル뵼、Nr R 基(ここでR およびR の各々は プロピルアミン、2-メルカプトー2-メチルプロピルアミン、および3-メルカ 意の第一級aーまたはβーアミノ酸であり、1 はシステイン、ホモシステイン、 R -co- (アミノ酸) '- (アミノ酸) '-2'

特表2003-503310

ノ酸を含んで成るペプチドに共有結合されたカルボニル基である;

γ— (アミノ酸) <sup>2</sup>— (アミノ酸) <sup>1</sup>—NHR

)アルキルであり、そしてNHR<sup>'</sup> はアミノ酸、ペプチド、または(aa)ーペプチド ルアミンであるとき、Yは一H、アミノ酸、ペプチド、または(aa)ーペプチドに 式中(アミノ酸)、および(アミノ酸)、は各々独立してチオール基を含まない任 イソシステイン、ペニシルアミン、2-メルカプトアセテート、2-メルカプトプ ロピオネート、2ーメルカプトー2ーメチルプロピオネート、および3ーメルカプ であり、ここでYはシステイン、ホモシステイン、イソシステインまたはペニシ トプロピオネートから成る群から選択され、そしてR はH、結合、低級 (C -C 第の第一級α−またはβ−アミノ酸であり、Yはシステイン、ホモシステイン、 共有結合されたアミノ基を含んで成る。

-, - (よ-Orn) -Gly-Cys-, - (γ-Dab) -Gly-Cys-, およびー (β--Cys-、Cys-Cly-Cly-、-Cly-Cly-Cly-Cys (配列番号1)、-Cly-Cly -Cly-Cysアミド (配列番号1)、Arg-Cly-Cys-、- (ε-Lys) -Cly-Cys [請求項12] Mが-61y-61y-6ys、-61y-61y-6ysアミド、61y-61y Dab)-Lys-Cys-から成る邯から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】 MがーClyーClyーClyーClyーCosアミド (配列番号1) である、請 求項10に記載の化合物。

テインアミド)メチル]-4-(2-カルボキシエチル)-7-[(4-アミジノフ ェニル)メチル] ー3, 4ージヒドローIHー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオ 【請求項14】 1- [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシス ントリフルオロアセテート

を含んでなる医薬組成物。

Tcを更に含んで成る、請求項14に記載の医薬組成物。 [請求項15]

の標準阻害において測定したとき、ヒト血小板凝集を阻害する実質的な効力を収 【請求項16】 γ放射放射性核種と化合物とを含んでなり、前記化合物は 結合性ベンゾジアゼピンを含んでなり、ここで前記化合物は血小板凝集アッセイ 金属イオンキレート化成分に共有結合された糊タンパク貿11b/111aレセプター

**持する、シンチグラフィック造影剤。** 

Tcである、請求項16に記載のシンチグラ [請求項17]

の閼仲間皆において測定したとき、ヒト岶小板廢集を阻当する実質的な効力を保 γ放射放射性核種と化合物とを含んでなり、前記化合物は 結合性ペンゾジアゼピンを含んで成り、ここで前記化合物は血小板凝集アッセイ **企成イオンキレート化成分に共有結合された糖タンパク質11b/111aレセプター** [開於明18] 持する、鉛体。

【湖水項19】 放射性核種が"Tcである、請求項18に記載の劉休。

【請求項20】 金属イオンキレート化成分に共有結合された朝タンパク貿 IIb/IIIaレセプター結合性ベンゾジアゼピンを含んで成る化合物の。 Tcキレー ト:ここで

- a) 血小板凝災アッセイの標準昭吾において測定したとき、前記化合物はヒト 仙小板族集を阻害する実質的な効力を保持する;そして
  - b) 前記キレートは" Tcに結合した少なくとも1つの硫黄を含有する。

【詂沢項21】 有効診断量の請求項15に記載の組成物を哺乳動物の体に投 **与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動物の** 体における血栓を検出する方法。

【諸氷項22】 有効診断量の請氷項17に記載の造影剤を哺乳動物の体に投 与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する.1.程を含んでなる、哺乳動物の 体における血栓を検出する方法。

【計水項23】 有効診断量の請求項19に記載の錯体を哺乳動物の体に投与 し、そして血栓に周在化した放射能を検出する工程を含んでなる、哺乳動物の体 における血栓を検川する方法。 【間状項24】 有効診断風の訓求項20に記載のキレートを哺乳動物の体に 投与し、そして血栓に局在化した放射能を検出する1.程を含んでなる、哺乳動物 の体における血栓を検出する方法。

【詂求項25】 a)前もって決定した畳の1- [(カルボキシゲリシルーゲ リシルーゲリシルーシステインアミド)メチル] --4- (2-カルボキシエチル)

特费2003-503310

-7- [ (4-アミジノフェニル) メチル] -3, 4-ジヒドローIII-1, 4ーベンゾ ジアゼピンー2, 5ージオントリフルオロアセテート;および

b) 强元剂

を含有する密切されたバイアルを含んで成るキット。

【発明の詳細な説明】

[0001]

本発明は、血栓の診断的造影の分野に関する。さらに詳しくは、本発明は血栓 を造影する正に帯阻したに関する。

発明の背景

おいて栓、または線栓を形成することがある。動脈血栓は普通に脈管性疾患、例 えば、アテローム性動脈硬化症に関係づけられ、そして血流を関源するか、ある いは毛細血管を塞栓することによって組織の虚血(周所的貧血)を生成すること がある。また、血栓は心臓において、例えば、炎症または損傷した弁上に、心筋 血栓は心臓血管系内に形成する血液凝固物である。血栓の形成、すなわち、血 ことがある。静脈の血栓は、通常、より下方肢において形成し、そして血管壁の 炎症または静脈の閉塞を引き起こすことによって急性症候を生成することがある 硬塞に隣接する組織上に、損傷した房内に、または人工弁上に形成することがあ 栓症は、血管、例えば、静脈、動脈、または毛細血管の局所的閉塞を引き起こす 。静脈血栓片は、また、心臓血管系を通して循環して、遠い部位、例えば、肺に

[0002]

すべての血栓はタンパク質フィブリンおよび血尿を含有するが、存在する特定 よび血栓の年齢のために、異なることがある。南連血流部位に形成する動脈血栓 は、細いフィブリン館により一緒に結合した血小板凝集物を含有する。前脈血栓 はよどんでいる血流領域において形成し、散任するフィブリンおよびより少ない **値小板を含む赤血球を含有する。遅い~中程度の流れの条件下に形成する血栓は** 白色血球は、それらが老化するとき、血栓に移動し、血栓の中に組込まれるよう の血球およびフィブリン/血球の比率は、例えば、血栓形成部位における血流お 、赤仙母、血小板、およびフィブリンの混合物を含有する。白仙母、すなわち、

特表2003-503310

になる。さらに、老化する血栓中の凝集した血小板は溶解し、フィブリンと置換される。

#### [0003]

治療を選択し、最適化し、そしてモニターするために、種々の種類の血栓の正確な検出を必要とする。治療は血栓の位置および特質により異なることがある。 最近、ACUTECT"、すなわち、""TC放射能標識化ペプチド、アプシチド (apciti de) を作るキットは、米国において、急性深静脈血栓症 (DVT) を造影する放射性薬学的製品として販売が承認された。ACUTECT"の商業的に入手可能性は、急性取YTの検出の精度を有意に改良し、結局、このような血栓の治療を改善する。しかしながら、他の種類の血栓の検出のために放射性薬学的製品は承認されてきていず、そして他の静脈血栓、例えば、肺の血栓および動脈血栓の検出に利用可能な大部分正確な方法は侵入性である。種々の種類の血栓を検出することができる追加の非侵入性因子が必要とされている。

#### [0004]

" Tc放射能標識化アプシチドは、血小板の表面上の最も豊富な糖タンパク質であるCPIIb/IIIaレセプターに結合する。CPIIb/IIIaレセプターは血小板凝集物に要求され、そして血栓形成の決定的な成分であり、接着性タンパク質フィブリノゲン(フィブリンの前駆体)、フィブロネクチン、フォン・ウィルブランド因子、およびヴィトロネクチンのためにレセプターとして機能する。CPIIb/III B子の天然リガンドとの間の相互作用は、トリペプチドアルギニンーグリシンーアスパラギン酸(RCI)により伝達される。アプシチドは、CPIIb/IIIaと相互作用すると考えられるトリペプチド、すなわち、Lー [S-(3-アミノプロピル))システィン] ーグリシンーアスパラギン酸を含有する。

#### 0005

米国特計第5,645,815号には、高い品質の血栓造影剤が約0.3μNより低い1Callで低小板凝集を阻害することができる、CP11b/111aレセプター結合性化合物を含んでなることが開示されている。米国特許第5,830,856号には、このような遺影剤が約0.1μNより低い1Calで血小板凝集を阻害することができる、CP11b/111alレプター結合性化合物を含んでなることができることが開示されている。

#### [0000]

米国特許第5,403,836号、第5,493,020号、第5,565,449号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,705,890号、および第5,716,951号に開示されている、GPI1b/II1a結合性血小板凝集インとピターの1つのクラスは置換ベンブジアゼピンジオンスカホールドは、血小板凝集阻害活性と相関する、RCDトリペプチドの「カップド (cupped) 」立体配置に近似する。米国特許第5,403,836号、第5,493,020号、第5,565,449号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,705,890号、および第5,716,951号には、下記一般式の誘導体を包含する、ベンゾジアゼピンジオン誘導体のいくつかの大きいクラスが記載されている:

[0000]

[8]

#### [0008]

式中R'、R<sup>\*</sup>、およびR<sup>†</sup>は各々独立してHまたは反応性基であり、R<sup>\*</sup> およびR<sup>†</sup> は各々独立してH、アルキル、アルキル、アリール、履換アリール、またはそれらの組合わせであり、Dは水素、フェニル、または低級アルキルであり、L<sup>†</sup> は結合部分であり、そしてQ<sup>†</sup> は正に帯電した窒素含有部分である。米国特許第5,403,836号、第5,565,449号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,674,865号、第5,674,865号、第5,674,865号、第5,705,890号、および第5,716,951号の置換ベンブジアゼピンジオンはもっぱら治療剤として記載されている。

0.09

**ゾジアゼピンレベルを測定するためにラジオイムノアッセイにおいて使用される** 放射能ヨウ素化ベンゾジアゼピンが開示されている。J.S.P.No. 4,885,152号に は、「緊急機・このヘンブジアゼピンフセプターを検出するための放射能ヨウ蒸化お は、阪造彫剤として使用するための放射能ヨウ素化ベンゾジアゼピン誘導体が開 オンにおいて使用するための、ベンゾジアゼピンを包含する、種々のリガンドに る既当総二のスンゾジアガピンフセプターの由子スパン共鳴追影のためのN一股 よび放射能臭素化ベンゾジアゼピン誘導体が記載されている。米国特許第4,997, 711号には、ベンゾジアゼピン誘導体レセプター結合活性をアッセイするために **収別される flーペンゾジアゼピンが開示されている。米国特計第5,096,695号に ぶされている。№ 95/12610号には、鉛体化性レニウムまたはテクネチウムイ 火育結合することができるNーアルキルペプチドキレート化剤が開示されている** 米国特許労4,656,026号には、脳組織の俄奴共喝過勝のためのスピン協議化人 ンゾジアゼピンが記載されている。米国特許第4,477,169号には、体液中のベン 。JP 5-310711号には、てんかん、パーキンソン症候群および脳浮順を診断す 後スンゾジアゼピンー2ーオン誘導体が開示されている。

#### 発明の契約

本発明省らは、ベンゾジアゼピン誘導体を有効な血栓造影剤として使用できる ことを発見した。

#### [0011]

血小板凝集別指についての標準アッセイにおいて測定したとき、ヒト血小板凝集 1つの雄様において、木発明は、金属イオンキレート化剤に共有結合された糖 タンパク質11b/111aレセプター結合性ペンゾジアゼピン誘導体を含んで成り、 を阻害する実質的な効力を保持する化合物を提供する。

特表2003-503310

他の態々において、下記式を有する化合物を提供する

[0013]

#### [0014]

式「Mは金属イオンキレート化剤である。

#### [0015]

他の態梯において、木発明は、γ放射放射性核種と、木発明の化合物とを含ん で成るシンチグラフィック造彫剤を提供する。

#### [0016]

他の態様において、本発明は、γ放射放射性核種と、本発明の化合物とを含ん で成る鉛体を提供する。

### [0017]

とき、血小板凝集阻害についての標準アッセイにおいて測定して、ヒト血小板凝 なお他の態様において、本務明は、化合物が、"" Tcに対してキレート化した とも1つの硫黄を含有する、金属イオンキレート化成分に共有結合された期タン 集を肌害する実質的効力を保持し、かつキレート化剤が Tcに結合した少なく パク質III/IIIaレセプター結合性ベンゾジアゼピンを含んで成る化合物の キレート化剤を提供する。

#### [0018]

他の態様において、本発明は、有効診断量の本籍明のシンチグラフィック造影

判または鎖体を哺乳動物の体に投与し、そして血栓に局在化された放射能を検出 する工程を含む方法を提供する。

### 発明の詳細な説明

本明細書において参照する特許および科学文献は、当業者にとって入手可能な 印觀を確立する。

#### [0019]

戦されているアッセイにおいてヒト血小板凝集について阻害濃度50% (1Cm)の ン成分と、金属イオンキレート化成分と含んで成る。本発明によれば、用語「ベ ンゾジアゼピン誘導体」または「ベンゾジアゼピン成分」は互換的であり、そし **てベンゾジアゼピン核、すなわち、芳香族6メンバー環に融合された7メンバー環** ッセイ、例えば、Zucker、Nethods in Enzymology (1989) 169:117-133に記 化合物により測定したとき、化合物が実質的な効力を保持するかぎり、本発明の て定義するとき、「実質的な効力」は、好ましくは、約1μMより低いヒト血小板 を含んで成る任意の分子を包含するとして定義される。加小板凝集阻害の標準ア と合物は任意のベンゾジアゼピン成分を含んで成ることができる。本発明におい **餐集の阻害についてのICao、より好ましくは約0.3μMより低いとト血小板凝集の 뀎害についての1C』、最も好ましくは約0.1μMより低いヒト血小板凝集の阻挡に** 本発明の化合物は、糖タンパク質11b/111aレセプター結合性ベンゾジアゼピ ついてのIC™ として定義される。

#### [0020]

好ましくは、ベンゾジアゼピンの仙小板凝集阻害活性に実質的に影響を与えな いで金属イオンキレート化剤の共有結合のために、置換ベンゾジアゼピンをさら ゾジアゼピン誘導体は木発明の化合物のベンゾジアゼピン成分として使用される 。同様に、ベンゾジアゼピンの血小板凝集阻害活性に実質的に影響を与えないで に誘導化することができるかぎり、Ku他、前掲に開示されている闡換1,4ーベン 金属イオンキレート化剤の共有結合のために、置換ベンゾジアゼピンジオンをさ 第5,565,449号、第5,663,166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,705,890 号、および第5,716,951に開示されている任意の置換ベンゾジアゼピンジオンは らに誘導化することができるかぎり、米国特計第5,403,836号、第5,493,020号、

特表2003-503310

分として使用される。最も好ましくは、後に記載する式に対応する留換1,4ーベ ゼピンー2,5ージオンは、本発明の化合物中の糖タンパク質11b/111a結合性成 ンゾジアゼピンー2,5ージオンは、本発明の化合物中の鮨タンパク質11b/111a 国特許第5,663,166号に開示されかつ特許請求されている置換1, 4ーベンゾジア  **杯発明の化合物のベンゾジアゼピン成分として使用される。より好ましくは、** 結合性成分として使用される。

#### [0021]

1つの態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する

[0022]

[(E10)

#### [0023]

式中R'はC, ーC, 低級アルキルであり、R、R、R、R、R、 もよびR'は各々独立ン てH、C, -C。低級アルキル、置換C, -C,アルキル、アリール、置換アリール、ま たはそれらの組合わせであり、L<sup>†</sup>は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有 部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

#### [0024]

第二級アリールアミン、第一級アルキルシリケート、第二級アルキルシリケート 、第三級アルキルシリケート、およびその他で置換された表示した長さのアルキ ミン、第一級アルキルアミン、第二級アルキルアミン、第一級アリールアミン、 木発明において定義するとき、「置換C, ーC, アルキル」は、ヒドロキシル基 エーテル、チオエーテル、G ーG分枝鎖状炭化水素、G ーG 直鎖状炭化水素、

アルキルスルホニル、スルホンアミド、およびその他で置換されたアリールを意 ルを意味する。本発明によれば、「アリール」は飽和もしくは不飽和であること てヒドロキシル浜、エーテル、チオエーテル、G.ーG.分枝欝状炭化水素、G.ーG 直鎖状炭化水素、アミン、第一級アルキルアミン、第二級アルキルアミン、第一 ができ、必要に応じて複紮環式であることができる。本務明の「躍換アリール」 は、必要に応じて複案環式であることができかつ1またはそれ以上の位置におい 級アリールアミン、第二級アリールアミン、ニトロ基、ハロゲン、スルホン酸、

[0025]

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する:

[0026]

[(1)]

[0027]

式中r゚はC, -C, 低級アルキルであり、r'、r'、r'、r'、およびr゚は各々独立し てII、G. - G. 低級アルキル、盥換G. - G. アルキル、アリール、置換アリール、ま たはそれらの組合わせであり、し、は結合部分であり、()は正に帯電した瓷素合有 部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

[0028]

他の態梯において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する:

[0029]

(29)

特費2003-503310

[(12.1.2)]

[0030]

式中R゚はC, -G.低級アルキルであり、R'、R'、R'、R'、およびR゚は各々独立し てH、G. - G. 低級アルキル、関換G. - G. アルキル、アリール、関換アリール、ま たはそれらの組合わせであり、し、は結合部分であり、(は正に帯阻した穽紫舎有 部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

[0031]

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する

[0032]

[(13]

[0033]

式Hr はC, ーCa低級アルキルであり、R、R、R、R、R、 およびR は各々独立し

[0034]

他の態様において、本発明は、下記式を有する化合物を提供する:

[0035]

[0036]

式中㎡はら、一の低級アルキルであり、R、R、R、R、 およびR は各々独立し てH、C, -C。低級アルキル、置換C, -C, アルキル、アリール、置換アリール、ま たはそれらの組合わせであり、L<sup>†</sup>は結合部分であり、Qは正に帯電した窒素含有 部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

[0037]

他の態様において、木発明は、下記式を有する化合物を提供する:

[0038]

[(k15]

(94)

特表2003-503310

[0039]

式中間はら、一ら低級アルキルであり、ド、ド、ド、ド、および別は各々独立し CH、CI ーCL 低級アルキル、置換CI ーCl アルキル、アリール、置換アリール、ま たはそれらの組合わせであり、1 は結合部分であり、(は正に帯電した窒素含有 部分であり、そしてMは金属イオンキレート化剤である。

[0040]

は1またはそれ以上のsp またはsp原子を含有し、こうして拘束される。本発明に 好ましくは、1、はケトン、スルホキシド、第二級アミン、アミド、ウレイド、カ しはチオエーテルを含んで成る。より好ましくは、しはエーテル、特にアルキル の基であるか、あるいはLは約3~約9つのメチレン基に等しい長さを有する2価 上記式の各々において、結合部分1、は約3~約9つのメチレン基を含有する2価 たはN、OまたはSを含有する1またはそれ以上の官能基を含有することができる。 の基である。好ましくは、1 は約4~約6つのメチレン基に等しい長さを有する。 より好ましくは、L は約5つのメチレン基に等しい長さを有する。L は好ましく ルバメート、スルホンアミド、またはスルホンを含んで成る。より好ましくは、 よれば、1、は1またはそれ以上のアルケン、アルキン、アリール、複素環式、 エーテル、例えば、メチルエーテルを含んで成る。

[0041]

正に帯電した部分Qは1またはそれ以上の窒素原子を含有し、そして前記原子が 生理学的pHにおいて少なくとも10%正に帯電しているために十分なpKbを有する 。本発明によれば、(は単離されているか、あるいは他の窒素原子と接合してい

包含する)複素環式基であることができ、ただし前記基は生理学的pillにおいて正 る)またはそれ以上の第一級、第二級、第三級、または第四級アミノまたはイミ ンを含んで成ることができる。あるいは、0は飽和もしくは不飽和の(汚香族を 電荷を有する。

#### [0042]

テリジニル、4aHーカルバゾリル、カルバゾリル、bーカルボリニル、フェナント リジニル、アクリジニル、フェナントロニル、フェナジニル、フェナルサジニル 、フェノチアジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾ ジニノ、パーアミノーゲアジニン、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリア ルキルアミノ、またはアルキリデンアミノ基で置換されることができる。好まし ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アルキリデンアミノ、ピラニル、ピロ ーインダゾリル、プリニル、4ffーキノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタ ラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プ リジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニル、イソイン アミノ、イミノ、アミジノ、アミノメチレンアミノ、イミノメチルアミノ、ガア りん、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリ ドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、1, 3ージアザシクロヘキシー4ーエ ダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、H い:アミノ、イミノ、アミジノ、アミノメチレンイミノ、アミノメチレンアミノ 、イミノメチルアミノ、ゲアジニノ、パーアミノヴアジニノ、アルキルアミノ、 ン、およびそれらの組合わせ。必要に応じて、任意の前述の窒素含有複素環は、 本発明によれば、0は下記のような基から選択されるが、これらに限定されな くは、Qはアミジノまたは悩換アミジノ基である。

#### [0043]

166号、第5,674,863号、第5,674,865号、第5,705,890号、および第5,716,951お する方法は、米雨特群第5, 403, 836号、第5, 493, 020号、第5, 565, 449号、第5, 663 **関換額タンパク質11b/111aレセプター結合性ベンゾジアゼピンジオンを製造** よび下記の実施例に開示されている。環換額タンパク質IIb/IIIaレセプター結 合性スンゾジアゼピンを製造する方法は、Ku他、沪掲に開示されている。

9

特表2003-503310

ジアゼピンスカホールドの任意の位置において置換ベンゾジアゼピンに結合する 木発明の化合物は、任意の金属イオンキレート化剤を含んで成ることができる る化合物の能力を実質的に妨害しないかぎり、金属イオンキレート化剤をベンブ ことができる。「実質的に妨害する」とは、上に定義したように、化合物がヒト 。 金属イオンキレート化剤の存在が類タンパク質11b/111aレセプターに結合す 仙小板凝集を川書する効力を多少有することを意味する。

#### [0045]

例えば、本発明の化合物は下記式を行する金属イオンキレート化剤を含んで成 ることができる:

式中(pgp)<sup>\*</sup>は水紫またはチオール保護基であり、そして(aa)はチオール基 を含まないαーまたはB-アミノ酸である。好ましい態様において、アミノ酸は ゲリシンである。このような金属イオンキレート化剤を製造する方法は、米固特 **許第5,654,272号、米固特許第5,681,541号、米国特許第5,788,960号、および米** 国特許第5,811,394号に記載されている。

#### [0046]

で成ることができる:米国特許第5,720,934号、米国特許第5,776,428号、および ンと電子的に中性の鉛体を形成することができる金属イオンキレート化剤を含ん あるいは、本発明の化合物は、下記の特許に記載されているように、金属イオ よびUSSN 08/170,299、およびUSSN 07/871,282。このようなキレート化剤は 米国特許第5,780,007号、許可されたUSSN 08/467,791、USSN 08/468,964お 下記のものを包含するが、これらに限定されない:

#### [0047]

[0048]

式トレスメオflまたは保護基であり、そして(アミノ酸)は任意のアミノ酸である:

[0049]

[1/2 1 7]

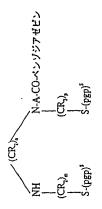
-HN-シストイソー(アミン物) -HN-CH2ー-

[0050]

式中XはHまたは保護基であり、そして(アミノ酸)は任意のアミノ酸である:

[0051]

[(12 1 8]



[0052]

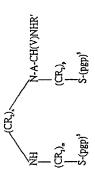
式中各Rは独立してII、CII.またはC.B. であることができ、各(pgp) は独立し

特表2003-503310

てチオール保護基またはHであることができ、m、nおよびpは独立して2または3で キル、置換環状C3ーC3アルキル、アリール、置換アリール、またはそれらの組合 ある。Aは直鎖状C, ーC, アルキル、置換直鎖状C, ーC, アルキル、環状C, ーC, アル わせであり、そしてXはベンゾジアゼピンである;および

[0053]

[(K19]



[0054]

はベンゾジアゼピンであり、ただしVがIIであるとき、R' はベンゾジアゼピンであ 式中各Rは独立してII、CILまたはC.ILであることができ、m、nおよびpは独立し 状G.-G.アルキル、置換環状G.-G.アルキル、アリール、置換アリール、または り、そしてR'がHであるとき、VはCOーベンゾジアゼピンである。本発明によれば て2または3であり、Aは直鎖状C, --C,アルキル、置換直鎖状C, --C,アルキル、環 それらの組合わせであり、VはHまたはCOーベンゾジアゼピンであり、F' はHまた 、ビスアミド、ビスチオールの式中の置換誘導体は上に定義した通りである。

[0055]

あるいは、本発明の化合物は、下記のものから成る群から選択される式を有す る金属イオンキレート化剤を含んで成ることができる:

ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) ;

下記式を有するDTPAの誘導体:

(HOOCCH<sub>2</sub>) <sub>2</sub>N (CR<sub>2</sub>) (CR<sub>2</sub>) N (CH<sub>2</sub> COOH) (CR<sub>2</sub>) (CR<sub>2</sub>) N (CH<sub>2</sub> COOH) <sub>2</sub>;

式中各Rは独立してH、G.ーG.アルキル、またはアリールであり、そして1つのR

(3

は2価のリンカーに共有結合している;

エチレンジアミン四酢酸(EDTA);

下記式を行するEDTAの誘導体:

(H00CCH2) 2N (CR2) (CR2) N (CH2 COOH) ;

式川谷Rは独立してH、C. ーC. アルキル、またはアリールであり、そして1つのR

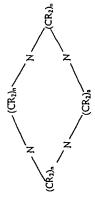
は2価のリンカーに共有結合している;

1, 4, 7, 10ーテトラアザシクロドデカン四酢酸およびその誘導体;

ド記式を右する金属イオンキレート化剤

[0056]

[(2 0 ]



[0057]

式中nは2または3である整数であり、そして各Rは独立してH、G ーG アルキル 、またはアリールであり、そして1つのRは2価のベンゾジアゼピン誘導体に共有 給合している。

[0058]

含冶する金属イオンキレート化剤、例えば、普通に譲渡された同時継続USSN 08 より好ましくは、本発明の化合物はモノアミン、ジアミド、単一のチオールを /253,973号に記載されているキレート化剤を含んで成る。このような金属イオ ンキレート化剤の例は下記式を有するキレート化剤である:

[0059]

[(15]

[0000]

[0061]

[(22]

[0062]

キルであり、そして各Rは独立してHまたはR"であり、ここでR"はチオール基を含 行しない慣換G ーG アルキル、非環換G ーG アルキル、非環換フェニル、または ンに結合させる2価のリンカー部分であり、ここで1つのR'はL'であり、NR'はア ミンである。この態様において、L<sup>°</sup> はG. ーG. 直鎖状アルキル基、分枝鎖状アルキ チオール基を含有しないフェニルであり、そして1つのRまたはK'はL'であり、L<sup>'</sup> は金属キレート化剤を勘タンパク質IIb/IIIaレセプター結合性ベンゾジアゼピ て出、低級アルキル、G一GLドロキシアルキル、またはG一Gアルコキシアル 式中n、mおよびpの各々は独立して0または1である整数であり、各R'は独立し

アミン、ゲアニジン、アミジン、置換チオール基、またはカルボン酸、エステル 、ホスフェート、またはサルフェート基である;フェニル基またはハロゲン、ヒ ドロキシル基、置換アミン、ゲアニジン基、アミジン基、置換チオール、エーテ **の組合わせであることができる。本発明によれば、モノアミン、ジアミド、チオ** 環、1,4一結合、置換されていてもよい、ベンゼン環、またはアミノ酸、または ル基、環状アルキル基、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、スルホンアミ ド、エーテル、チオエーテル、アミン、アルケン、アルキン、1,2-結合、懺換 ル、ホスフェート、サルフェート基で置換されたフェニル基;インドール基;1 されていてもよい、ベンゼン環、1,3一結合、置換されていてもよい、ベンゼン それらの組合わせであることができる。この態様において、R"はC, ーC, 直鎖状ア ~3個の窒素、酸素または硫黄原子を含有する0. - 6. 複素環式基、またはそれら ーG,SC, 一基、ここでqおよびrは各々独立して1~5の整数であり、ここでq+rの 合計は6以下である;(G. -G.)アルキルーX、ここでXはヒドロキシル基、置換 ルキル;分枝鎖状アルキル基;環状アルキル基;--C, OC, --、--C, MIC, --または **ール含有キレート化剤の式における置換誘導体は\_Lに定義した通りである。** 

#### [0063]

より好ましくは、本登明の化合物は下記式の単一のチオールを含有する基を含 んで成る金属イオンキレート化剤を含んで成る

## A-CZ (B) - {C (R R ) } "-X

は0または1であり、(4)AがHまたはR<sup>°</sup>である場合、BがSHであるとき、XはーNIR -NHR、 -N (R´) -またはR<sup>™</sup>であり、R゚、R゚、R゚およびR<sup>™</sup>は独立してH、喧鍜状 酸を含んで成るペプチドであり、そして(1)BがーNHR<sup>\*</sup>またはーN(R<sup>\*</sup>)ーであ ーである場合、BはSNでありかつnは1または2であり、(3)BがNまたはR\_である 場合、AはHOOC―、H. NOC―、-NHOC-または-OOC-であり、XはSHでありかつn G –Gアルキル、分枝鎖状G –Gアルキル、または環状G –Gアルキルであり、 式中AはH、HOOC一、H2NOC一、 —NHOC一、 —OOC一、 R 2NOC一またはR であり、 BはII、SII、ーNHR、、ーN(R<sup>´</sup>) — またはR<sup>´</sup>であり、ZはHまたはR<sup>\*</sup>であり、XはSH、 nは0、1または2であり、F はC, ーC,アルキル、アミノ酸、または2~約10アミノ る場合、XはSHでありかつnは1または2であり、(2)XがーNHR またはーN(R )

でありかつnは1または2であり、 (5) Xがllまたはll である場合、AはMOCー、ll N OC-、-NHOC-または-OOC-でありかつBはSHであり、(6)Zがメチルである場 合、Xはメチルであり、AはHOOCー、Jr. NOCー、-NHOC-または-OOC-でありかつ 8はSHでありかつnはOであり、そして(7)BがSHである場合、XはSHではなくそし または-N (R ) -でありかつXがSHであるとき、Bは-NHR または-N (R ) -てXがSHであるとき、BはSHではない。

#### [0064]

本発明によれば、単一のチオールを含有する基を含んで成る金属イオンキレー ト化剤は下記式を有することができる

R -co- (アミノ酸) '- (アミノ酸) '- Z

キルであるか、あるいはR<sup>'</sup>ーCOはアミノ酸、ペプチド、または (aa) ーペプチド あるいは、単一のチオールを含有する基を含んで成る金属イオンキレート化剤 玉黛の第一級αーまたはβーアミノ酸であり、2 はシステイン、ホモシステイン 、イソシステイン、ペニシルアミン、2-メルカプトエチルアミン、2-メルカプ カプトプロピルアミンから成る群から選択され、そしてR は低級(c'ーc')アル であり、ここで2 はシステイン、ホモシステイン、イソシステインまたはペニシ は独立してH、結合、低級( $\dot{c}'-\dot{c}$ )アルキルである)、アミノ酸または2~ $10^{77}$ 式中(アミノ酸) および(アミノ酸) は各々独立してチオール基を含まない トプロピルアミン、2ーメルカプトー2ーメチルプロピルアミン、および3ーメル ルアミンであるとき、Z はヒドロキシル基、NR R 基(ここでR およびR の各々 ミノ酸を含んで成るペプチドに共有結合したカルボニル排である;および

Y— (アミノ酸) <sup>2</sup> — (アミノ酸) <sup>1</sup> —NHR <sup>2</sup> は下記式を有することができる:

プトプロピオネートから成る群から選択され、そしてR<sup>t</sup>はH、結合、低級(C<sup>tーC</sup> 、イソシステイン、ペニシルアミン、2ーメルカプトアセテート、2ーメルカプト 式巾(アミノ酸) および(アミノ酸) は各々独立してチオール基を含まない プロピオネート、2ーメルカプトー2-メチルブロピオネート、および3-メルカ 任顔の第一級α一またはβーアミノ酸であり、Yはシステイン、ホモシステイン )アルキルであり、そしてMHR はアミノ酸、ペプチド、または(aa)ーペプチ

シルアミンであるとき、Yは一11、アミノ酸、ペプチド、または(aa)ーペプチド ドであり、ここでYはシステイン、ホモシステイン、イソシステインまたはペニ に共有結合されたアミノ基を含んで成る。

#### [0065]

アラニン(ピ)、Dートリプトファン(サト)、Dーチロシン(トト)、およびその他 :L- (4-クロロフェニル) アラニン (Cpa) :4-アミノーテトラとドロチオピ ラニン (D-Nal) :ジプロピルグリシン (Dpg) :ノルロイシン (Nle) :ホモシ : 4ーアミノメチルーフェニルアラニン(Amf);Sー(2ーアミノエチル)システ ;ノルバリン(Nva):4ーアミジノーフェニルアラリン(Amp);2ーアミノスベ ポキシル末端のアミノ酸は、カルボン酸の形態またはアミド化された形態である 木発明の単---チオールのキレート化剤において、任意の天然に存在する、修飾 ランー4ーカルボン酸(Thp):2ーナフチルアラニン(Na1);Dー2ーナフチルア された、悩換された、または変更されたアミノ酸を使用することができる。本明 細嵒において使用するとき、用語「修飾された、쮢換された、または変更された αーまたはβーアミノ酸」は、限定なしに、下記のものを包含する:ペニシルア ミン (Pen) ;6ーアミノカプロン酸 (Aca) ;ホモリシン (H1y) ;L- [S- (3 ーアミノプロピル)システイン」(Apc);Dーアミノ酸、例えば、Dーフェニル インダンー2ーカルボン酸 (AIn) :4ーアミノシクロヘキシルアラニン (Achxa) イン (Aec) ; 0— (3ーアミノプロピル) セリン (Aps) ; 2ーアミノ酪酸 (Abu) リン酸 (Asu) :およびその他。本発明によれば、本発明のキレート化剤のカル ステイン(Ilcy):ホモホモシステイン(Illc);アミノ酪酸(Aib);2ーアミノ

## [00066]

例えば、適当な金属イオンキレート化剤は下記式の任意の式を有することがで

ーホモシステインー、 ーインシステインー、 (アミノ酸) '- (アミノ酸) "ーペニシルアミンー、 - (アミノ酸) ーシステインー、 - (アミノ酸) "-' - (アミノ酸) ゚-(アミノ酸) 'ー (アミノ酸) (7三/酸)

3

特表2003-503310

(アミノ酸) ˙ー(アミノ酸)˙ー2ーメルカプトー2ーメチルプロピルアミンー -2-メルカプトプロピルアミンー . - (アミノ酸) <sup>2</sup>-2-メルカプトエチルアミンー、 - (アミノ酸) (アミノ酸)

ここでキレート化剤は置換ベンゾジアゼピンまたはリンカー基にキレート化剤 のカルボキシル末端との共有結合またはアミノ酸基の1つの上の側鎖を介して結 (アミノ酸) 'ー (アミノ酸) <sup>2</sup> -3-メルカプトプロピルアミン-、 合されている。

### [0067]

他の適当な金属イオンキレート化剤は、下記のものから成る群から選択される キレート化剤を包含する:

ーペニシルアミンー (アミノ酸) ー (a, βーまたはβ, γージアミノ酸) 2ーメルカプト酢酸ー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ, γージアミノ酸) ーイソシステインー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ, γージアミノ酸) -ホモシステイン- (アミノ酸) - ( $\alpha$ ,  $\beta$ -または $\beta$ ,  $\gamma$ -ジアミノ酸) ーシステインー (アミノ酸) - (α, β -またはβ, γ - y 7 = <math>/ w

2—または3—メルカプトプロピオン酸— (アミノ酸) — (α, β—またはβ. γージアミノ酸) 2ーメルカプトー2ーメチルプロピオン酸ー (アミノ酸) ー (α, βーまたはβ , yージアミノ酸);

ここでキレート化剤は置換ベンゾジアゼピンまたはリンカー基にキレート化剤の アミノ末端との共有結合またはアミノ酸基の1つの上の側鎖を介して結合されて

## [0068]

イオンキレート化剤を包含することができる:-61y-61y-6y×、-61y-61y-C 例えば、本発明の化合物は下記の式から成る群から選択される式を有する企風 ysアミド、GJyーGlyーCysー、CysーGJyーGJyー、ーGJyーGIyーG1yーCys(配列吊 号1)、 -Cly-Cly-Cly-Cly-Cysアミド (配列番号1)、 Arg-Cly-Cys-、- ( ε 特表2003-503310

隣接するアミノ酸のカルボキシル基に共有結合してペプチド結合を形成している が隣接するアミノ酸のカルボキシル基に共有結合してペプチド結合を形成してい ボキシル基に共有結合してペプチド結合を形成している、2,4ージアミノ酪酸残 に共有結合してペプチド結合を形成している、1,3ージアミノプロピオン酸残基 理解されるように、εーLysは典型的なαーアミノ基よりむしろεーアミノ基が 、リシン残基を表す;δー0rnは典型的なαーアミノ基よりむしろδーアミノ基 る、オルニチン残基を表す;γ – Dabはγ – アミノ基が隣接するアミノ酸のカル 基を表す;そしてβ-Dapはβ-アミノ基が隣接するアミノ酸のカルボキシル基 -Lys) -Cly-Cys-,  $-(\delta-0rn)$  -Cly-Cys-,  $-(\gamma-Dab)$  -Cly-Cysを表す。アミノ酸の他の略号は慣用のものである。表示「Cysアミド」は残基シ -、および-( $\beta$ -Dap)-Lys-Cys-およびその他。(これらの式において、 ステインのアミド化された形態を表す。)

443,815号、第5,807,537号、第5,814,297号、および第5,866,097号、およびUSSN 最も好ましい態様の金属イオンキレート化剤を製造する方法は、米国特許第5. 08/236,402号、08/253,678号、08/253,973号、および08/582,134号。

### [0069]

当業者は認識するように、大部分の金属イオンは前述の金属イオンキレート化 本発明の化合物の金属イオン錯体を形成することができる。適当な金属イオンは 剤にキレート化することができる。シグナル標識を発生することができる任意の 金属イオンを本発明のベンゾジアゼピン誘導体化合物にキレート化し、こうして コンピューター化技術において使用するために適当な放射性金属イオン、蛍光 性金属イオン、常磁性金属イオン、重金属イオン、希土類イオン、およびその他 " In、および" Tcは本発明の方法に を包含する。放射性金属イオンおよび放射性核種は好ましい。より好ましくは、 Tcと本発明の化合物との間で形成され м Са, おいて使用される。最も好ましくは、 y 放射放射性核種、例えば、 Cu、 た錯体を血栓の造影に使用される。

金属イオンキレート化剤は金属イオンと会合してキレートを形成し、そしてキ レート化剤の原子は「配位子」として普通に知られている。キレート化技術にお

ハて、配位子はキレートの配位結合を形成する。本発明によれば、金属イオンが Tcに対する Tcーキレート」と命名される。 配位共有結合を介して少なくとも1つの硫黄配位子結合を含有する。 Tcであるとき、キレートは「\*\*

**生において、最も好ましい還元剤は塩化第一スズである。あるいは、鉛体および** 木発明の錯体およびキレートは既知の方法に従い形成することができる。例え ば、還元剤、例えば、ジチオナイトイオン、第一スズイオンまたは第一鉄イオン して普通に知られている他の化合物との前もって形成した不安定な錯体と本発明 の化合物を反応させる。このプロセスにおいて、任意の転移配位子、例えば、酒 **石酸塩、クエン酸塩、グルコネート、グルコヘプトネート、またはマンニトール** の存在下に" Tcペルテクネテートを化合物と反応させることができる。この方 キレートは配位子交換により形成することができ、ここで。 Tcと転移配位子と を使用することができる。

#### [0072]

木発明の化合物を使用して製造された血栓造影剤は、好ましくは医薬組成物と して、生きている哺乳動物に静脈内投与される。本発明の化合物は無菌の、無汚 熱物質の、非経口的計容される水溶液として処方され、この溶液は必要に応じて 煉結乾燥された形態で供給され、ユーザーにより再構成されることができる。

トリウム注射およびリンガー注射は希釈剤として普通に使用されている。pll、等 、例えば、種に適切なアルブミンと組合わせて含んでなる。本明細書において使 「薬学上計容される希釈剤または担体」は、任意の、すべての溶媒 、分散媒質、抗菌および抗真菌剤、等張剤、酵素インヒビター、安定剤、および その他を包含することができる。薬学的に活性な物質のためにこのような媒質お 本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を薬学上許容される希釈剤または担体 よび薬剤を使用することはこの分野においてよく知られている。例えば、塩化ナ **景性、安定性、およびその他に関して、このような非経口的に計容される溶液の** 調製は当業者の技鼠の範囲内である。 用するとき、

本党叫の化合物および組成物は、キットの成分として提供することができる。 このキットは緩衝剤、追加のバイアル、使用説明書、およびその他を含むことが できる。本党明のキットは、前もって決定した畳の化合物、および必要に応じて 、命届イオンがテクネチウムー9mであるとき、選売剤を含有する、密閉された バイアルを含んで成る。適当用の転移配位子、例えば、調石酸塩、クエン酸塩、 グルコネート、グルコヘプトネートまたはマンニトールをキットに含めることも できる。キットの成分は液体、凍結または乾燥した形態であることができる。好 ましくは、キットの成分は凍結乾燥された形態で提供される。

## [0075]

本務明によれば、本務明のベングジアゼピン誘導体化合物を含んでなる医薬組成物から製造した造影剤は、単一単位投与形態で静脈内に、完全にボーラスとしてまたは部分的にボーラスとして投与し、次いで1~2時間にわたって注入する。単位投与で注射すべき溶液の風は約0.01ml~約10mlであり、約0.01mCi~約100mCiの放射能を含有する。単位投与鷽中の化合物の気圧は約0.1ml~約10mg/kg体質の範囲であることができる。静脈内投与含物の気圧は約0.1ml~約10mg/kg体質の範囲であることができる。静脈内投与後、例えば、in vivolcおける放射能造影により、血栓閉位をモニターする。

#### [0076

下記の実施例により、本発明を例示する。これらの実施例は本発明を假定しない。 ?^。

- 1- [(カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシステインアミド)メチル]ー4- (2ーカルボキシエチル)ー7- [(4ーアミジノフェニル)メチル]ー3,4ージヒドローII-1,4ーベンゾジアゼピンー2,5ージオンの合成、収収的なベンブジアゼピンジオン造影剤の合成を後述する。
- A. N-Boc-5-ヒドロキシアントラニル酸 [1]

磁気撹拌機を投備した5リットルの3首人底フラスコの中に、5ーヒドロキシアントラニル酸 (100g、0.65mol) を入れる。飽和炭酸ナトリウム溶液 (1.5リットル)を撹拌しながら反応フラスコに添加した。二酸化炭素の3代上がおさまった後

(82)

特報2003-503310

. 1.5リットルのテトラヒドロフラン (TNF) 中のジーtーブチルジカーボネート (150.8g. 0.72mol) を反応器に添加し、生ずる2村組合物を完全に混合するため

B. N-Boc-5-ベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル [2]

ocー5ーヒドロキシアントラニル酸 (153g、92.5%の収料) が得られた。

相を飽和INaC1溶液で洗浄し、Naz SO, 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮すると、N-B

0分間盥流させた。溶液をまだ熱い間に濾過し、48時間放冷すると、72gの生成物 g、0.59mol)を添加した。反応混合物を氷/水浴で冷却し、反応温度を50℃以下 AINaCI(500mI)で洗浄した。有機相を濾過し、真空澱縮すると、N-Boc-5-ベ ンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステルが赤味がかった褐色シロップ状 乾燥した5リットルの3省丸底フラスコにアルゴン雰囲気下に、水紫化ナトリウ ニューレで添加し、次いで注意してN-Boc-5-ヒドロキシアントラニル酸(150 に保持しながら、臭化ベンジル(148ml、1.24mol)を注射器で添加した。添加が 。酢酸(20m1)を注意して添加し、反応混合物を丸成フラスコに移し、ほぼ400m 1の体積に濃縮した。酢酸エチル(1.0リットル)を添加し、生ずる溶液を存在す 物として得られた。粗生成物を沸騰するヘキサン(3リットル)に移し、さらに1 完結した後、反応混合物を45℃~50℃において6時間境件した。この時において 、追加の臭化ベンジルを添加し、反応を45℃~50℃においてさらに2時間続けた 、各リンス後にデカントした。一緒にした有機相を水(1.0リットル)および飽 ム (95%、36.2g、1.51mol) を入れた。無水ジメチルホルムアミド (DMF) を力 る固体からデカントした。フラスコを追加の酢酸エチル (2×50ml) でリンスし が得られた (28%の収率)

5ーベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル、塩酸塩[3]

N-Boc-5ーベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステル (70g、161mmo 1) を、1.4MのHCL/酢酸エチル溶液 (メタノールを塩化アセチルに添加し、次いで酢酸エチルで希釈することによって調製した) に添加した。反応混合物容温に 8

おいて21時間撹拌した。0℃に冷却した後、反応混合物をさらに2時間おだやかに **撹拌した。結晶質生成物を濾過し、50m1の冷酢酸エチルで洗浄した。微量の溶媒** を高真空下に除去すると、5--ベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステ ル、塩酸塩が得られた (53.4g、86%の収率)

D. N- (カルボーtーブトキシメチル) ー5ーベンジルオキシアントラニル酸 ペンジルエステル [4]

フラスコに1.0リットルの酢酸エチルと一緒に入れた。混合物を確実する速度で2 が完結した後、混合物をさらに15分間撹拌した。分液漏斗中で層を分離し、水性 層を酢酸エチル(500ml)で抽出した。一緒にした有機相をNgSO₁上で乾燥し、遊 次いでtーブチルブロモアセテート (29.0ml、196mmol)を添加した。反応混合物 器上で除去し、粗生成物規留物を酢酸エチル (1.0リットル)と水 (500ml)との の溶液を濾過し、真空濃縮すると、粗尘成物が凝褐色固体として得られた。生成 酸塩が得られた(50.0g、135mmol)を撹拌した混合物に少しずつ添加した。添加 飽和重炭酸ナトリウム溶液(1.0リットル)を、4リットルのエルレンマイヤー 過し、真空濃縮すると、遊離塩基が得られ、これをアルゴン雰囲気下に無水DMF をアルゴン雰囲気下に70℃において48時間撹拌した。DMFを高真空下に回転蒸発 間に分配した。有機層を飽和NaCI(250ml)で洗浄し、Nav SO.上で乾燥した。こ 物を7%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させると、N- (カルボーtープトキ シメチル)-5-ベンジルオキシアントラニル酸、ベンジルエステルが得られた (700ml) 中に溶解した。2, 6ールチジン(20.0ml、172mmol)を溶液に添加し、 ベンジルエスアル、 相混合物を撹拌し、5ーベンジルオキシアントラニル酸、 (46.4g、79%の収率)。

ル)、反応混合物を水素のパルーン下に23時間撹拌した。雰囲気をアルゴンと瞪 酢酸エチル(1200ml)中に溶解した。雰囲気をアルゴンでフラッシュし、10%Pd 換し、セライトのパッドを通して反応混合物を濾過し、セライトパッドをメタノ N- (カルボーtーブトキシメチル) -5-ベンジルオキシアントラニル酸、ベ ンジルエステル (45.0g、101mmol) を、2リットルの丸底フラスコ中の1:1THF/ /C (4.0g) を添加した。反応努団気を水素ガスで置換し (4パージー充填サイク E. N- (カルボーtープトキシメチル) ー5ーヒドロキシアントラニル酸 [5]

ール(250ml)で洗浄した。溶媒を真空除去し、生ずる黄色固体を高真空下に− **仮配置すると、N−(カルボーt−ブトキシメチル)−5−ヒドロキシアントラ**∵ ル酸が得られた (27.1g、100%の収率)

N- (カルボベンジルオキシメチル) -5-アミノプロピオン酸、エチルエス

機縮し、次いで高真空下に排気すると、N-(カルボベンジルオキシメチル)ー5 ーアミノプロピオン酸、エチルエステルが黄色油状物として得られた(39.3g、7 、pートルエンスルホネート (50.0g、148mmol) を250mlの丸底フラスコ中で一格 を添加し、反応混合物を室温において22時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル および飽和NaCl (100ml) で洗浄した。有機相をMgSO,上で乾燥し、濾過し、真空 エチルアクリレート (24.4ml、225mmol) およびゲリシン、ベンジルエステル にした。撹拌しながら、注射器を介してトリエテルアミン (24.8ml、178mnol) (660ml) と10%水性Nav CO3 (300ml) との間に分配した。有機相を水 (100ml) 3%の収率)。

ーヒドロキシー3, 4ージヒドローIIIー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン [ F. 1- (カルボーtーブトキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル) -7

:00mmol)を、乾燥した2リットルの丸底フラスコ中に入れた。反応雰囲気をアル 上で除去し、残留物を酢酸エチル (1.0リットル) と飽和INAHCG, (500m1) との間 した。有機相を濾過し、揮発性物質を回転蒸発器上で真空除去し、残留油状物を 富真空下に排気すると、油が得られた。この油を9:3酢酸エチル/メタノール( に分配した。有機相を水(500ml)、飽和NaCl(100ml)で洗浄し、NgSO,で乾燥 温においてアルゴンのバルーン下に16時間撹拌した。DMFを真空下に回転蒸発器 ゴンでフラッシュし、無水DMF (500m1) 中のNー (カルボベンジルオキンメチル いで0- (7-アザベンゾジアゼピントリオール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テト ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU試業、39.9g、105mmol) を添加した。トリエチルアミン (42.0ml、301mmol) を添加し、反応混合物を穽 N- (カルボーtーブトキシメチル) -5-ヒドロキシアントラニル酸 (26.7g, ) ―5―アミノプロピオン酸、エチルエステル(29.0g、109mmol)を添加し、

性物質を真空除去し、残配物を最小樹のジクロロメタン中に取り、シリカゲルの クロマトグラフィーにかけ、このカラムを1:1酢酸エチル/ヘキサンで溶雌した **冷峻を真空除去すると、1-(カルボーtーブトキシメチル)-4-(2-カルボエ バルーン下に45時間境拌した。反応雰囲気をアルゴンで置換し、懸濁液をセライ** 反応雰囲気を水素ガスで置換した(4パージー充填)。 反応混合物をアルゴンの トのパッドを通して濾過し、これを追加1の300m1のメタノールで洗浄した。柳発 。和[生成物を含有する画分 (Rf=0.17、酢酸エチル/ヘキサン中)を一緒にし、 トキシエチル)-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-IH-1,4-ベンゾジアゼピ 6.1-(カルボーtーブトキシメチル)-4-(2-カルボエトキシエチル)-7 |200ml) 中に取り、アルゴン雰囲気下に配置した。10%Pd/C (4.0g) を添加し、 ソー2, 5ージオンが白色固体として得られた (20.2g、50%の収率)。

ヒドロキシー3, 4ージヒドローIII—1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン (19 カリウム (9.0g、65mmol) を丸成フラスコ中で一緒にした。無水DMF(300ml)を を回転蒸発器上で真空濃縮した。現留物を酢酸エチル (500ml) と水 (100ml) と の|||に分配した。有機相を飽和NaCl(50ml)で洗浄し、Naz SO.上で乾燥した。抑 28件物質を真空下に回転蒸発器上で除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラ フィーにかけ、このカラムを5:6酢酸エチル/ヘキサンで溶離した。粗生成物を 含有する画分 (Rf=0.17、5:6酢酸エチルノヘキサン中) を一緒にし、溶媒を真 空下に同転蒸発器上で除去すると、1-(カルボーtーブトキシメチル)-4-(2 ーカルボエトキシエチル)-7-[(4-シアノフェニル)メチル]-3,4-ジヒ 83%0 添加し、反応混合物を40℃において4日間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液 .5g、48mmol)、αーブロモーpートルニトリル(11.3g、58mmol)、および以酸 — [ (4ーシアノフェニル) メチル] ー3, 4ージヒドローIIIー1, 4ーベンゾジア 1- (カルボーtーブトキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル) -7-ドローIII-1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオンが得られた (20.7g、 ゼピンー2, 5ージオン [8]

 1- (カルボーtーブトキシメチル)ー4ー (2ーカルボエトキシエチル)ー7 — [ (4ーアミジノフェニル) メチル] ー3, 4ージヒドローIIIー1, 4ーベンゾジ

アゼピンー2,5ージオン、アセテート[9]

特表2003-503310

ン雰囲気下に無水メタノール (200ml) 中に取り、酢酸アンモニウム (9.25g、12 に除去した。ジクロロメタン/トルエンを使用する処理をもう一度反復した。残 合物を冷却し、相発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去した。規配物をアルゴ **留物をアセトン (300m1) 中に取り、注射器を介してヨードメタン (5.2m1、84mm** した。押発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去し、残留物をアセトニトリル( ガス分散のための人口管および1:1の2MのNaOH/クロックス(Clorox)漂白剤 除去し、反応混合物を55℃~60℃において21時間加熱した。反応混合物をアルゴ ンでパージし、押発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去した。残別物を5:4ジ 。濾液を回転蒸発器上で真空鵝縮し、を高真空下に排気すると、1-(カルボーt ープトキシメチル)ー4ー(2ーカルボエトキシエチル)ー7ー[(4ーアミジノフ フラッシュし、無水ピリジン (90ml) を添加し、次いでトリエチルアミン (70ml )を添加した。生ずる溶液を硫化水紫ガスで飽和させた。入口質および出口質を ニトリル (100m1) でリンスし、これをまた焼結ガラスの漏斗を通して濾過した ェニル)メチル] ー3, 4ージヒドローIHー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオ 7~ [(4ーシアノフェニル)メチル]-3、4-ジヒドロ-Ⅱ-1、4-ベンゾジア クロロメタン/トルエン (450ml) 中に取り、これをまた回転蒸発器上で真空下 01)を添加した。反応混合物を撹拌し、60℃~65℃に5.5時間加熱した。反応混 Domol)を添加した。反応混合物を室温においてアルゴン雰囲気下に21時間撹拌 を含有するトラップに接続された川口質を装備した、乾燥した3首成フラスコの ゼピンー2, 5ージオン (16.0g、31maol) を入れた。フラスコをアルゴンガスで 200ml) 中に収り、煤結ガラスの漏斗を通して濾過した。反応器を追加のアセト 巾に、1- (カルボーtーブトキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル) ン、アセテートが得られた(18.2g、99%のNV率)。

1. 1- (カルボキシメチル) -4- (2-カルボエトキシエチル) -7- [ (4-ミジノフェニル) メチル] --3, 4-ジヒドロー!!|-1, 4-ベンゾジアゼピン-2,5-ジオン、塩酸塩[10]

|-- (カルボーtープトキシメチル) -4-- (2-カルボエトキシエチル) -7-[(4ーアミジノフェニル)メチル] -3, 4~ジヒドロ-川-1, 4~ベンゾジア

状物として得られた (14.2g、93%の収率)。 H NNR (CD,OD) :1.25ppm (t、3 H) ; 2.70ppm (m, 2H) ; 3.70—4.21ppm (m, 4H) ; 4.12 (q, 2H) ; 4.50ppm (s おいて1.5時間撹拌し、次いで無水エチルエーテル(1.0リットル)の撹拌した溶 彼に滴下した。添加が完結した後、生ずる懸濁液をさらに15分間撹拌し、アルゴ ンガスのブランケット「下に濾過した。収集した固体を無水エチルエーテルで洗浄 し、丸底フラスコに移し、高真空下に乾燥すると、1-(カルボキシメチル)-4 , 2H) ; 5.39ppm (s, 2H) ; 7.20ppm—7.40ppm (m, 3H) ; 7.71ppm (d, 2H) ; 7 に入れ、注射器を介して4MのHC1/ジオキサンを添加した。反応混合物を室温に 4-ジヒドローIH-1, 4-ベンブジアゼピン-2, 5-ジオン、塩酸塩が白色固体 ゼピンー2, 5ージオン、アセテート(17.7g、30mmol)を乾燥丸底フラスコの中 - (2-カルボエトキシエチル) -7- [(4-アミジノフェニル)メチル]-3, .83ppm (d, 2H) 。

 FmocーゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステイニルーリンク アミド樹脂 [11]

よびジイソプロピルエチルアミン (8.3ml、47.6mnol)の0.45M溶液で前もって活 N-FnocーSートリチルシステイン、Fmocーゲリシン、Fmocーゲリシン、Fmocーゲ 樹脂をDNF (3回) 、ジクロロメタン (3回) 、およびDNF (3回) で洗浄した。Fmo Fmocーリンク(Rink)アミド樹脂(12.5g、0.66mmo1/g、8.25mmol)を順次に リシン、およびFmocーグリシンも下記の固相ペプチド合成プロトコルに従いカッ することによって、N-末端のFmoc基を除去した。樹脂をDMF(4×1分)で洗浄し た。生ずる樹脂-担持N-末端遊離アミンをDMFの中に懸濁させ、1:1の2- (JH cーゲリシン (7.0g、23.5mmol) を同様に3つの順次の手順において樹脂担持ペプ プリングさせた:樹脂を20%ペプチジン/DMF(2回、5分、次いで15分)で処理 サフルオロホスフェート/Nーヒドロキシベンゾトリアゾール (HATU/HOBt) お チドと反応させて、FinocーグリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステ ーベンゾトリアゾールー1ーイル) -1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキ イニルーリンクアミド樹脂を生成した。樹脂をジクロロメタン(3回)で洗浄し 性化したNーFnocーSートリチルシステイン(13.7g、23.4mnol)と反応させた。

/gであることを示した。

(84)

特表2003-503310

K. 1- [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステイン アミド) メチル] ー4ー (2ーカルボエトキシエチル) ー7ー [ (4ーアミジノフェ ニル)メチル] ー3, 4ージヒドローIHー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン 、トリフルオロアセテート[12]

前述したように発生させた樹脂-担持ペプチド遊離アミンに添加した。この樹脂 をDNF (6回) およびジクロロメタン (3回) で洗浄した。樹脂を3回トリフルオロ ルオロ酢酸脱保護混合物と一緒にし、揮発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去 した。樹脂を無水クロロホルムで数回処埋し、各回クロロホルムを回転蒸発器上 2, 5ージオン、トリフルオロアセテート (8.4g) が得られた。この生成物を逆相 酢酸(40ml)で10分間処型し、各回脱保護混合物を丸底フラスコの中に排川した **残基のオレンジ色/黄色が消失するまで、これを反復した。和生成物をを高真空** 下に排気すると、1- [ (カルボキシグリシルーグリシルーゲリシルーS-トリチ -4- (2-カルボエトキシエチル) -7- [ (4-アミジノフェニル) メチル] -11.36mmol) をアルゴン雰囲気下に乾燥丸底フラスコの中に入れ、熊水OMF (75ml )中に溶解した。この溶液を撹拌し、0℃に冷却し、4-メチルモルホリン(1.01 ml、9.2mmol)で処理し、次いでイソブチルクロロホルメート(1.13ml、8.7mmol ルシステインアミド)メチル]-4-(2-カルボエトキシエチル)-7-[(4-アミジノフェニル)メチル] ー3, 4ージヒドローIHー1, 4ーベンゾジアゼピンー し、90%アセトニトリル/水 (溶媒B) 中の0.1%TFAおよび水 (溶媒A) 中の0.1 C18 HPLCにより精製した。このカラムに粗生成物のDMF溶液(70mg/ml)を負荷 。 樹脂を2回ジクロロメタン (75ml) で洗浄した。ジクロロメタン洗液をトリフ %TFAの線形勾配で溶離した。勾配は40分にわたって20%B/A〜45%B/A〜45で ミド樹脂 (53.4g、6.94mmol) を20%ピペリジン/DNF (75ml、5分、次いで15分 ) (2回) で処理し、DMF (2回) で洗浄した。別々に、1- (カルボキシメチル) で真空下に除去した。システインスルフヒドリルへのトリチル基の結合を示す、 FmocーゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステイニルーリンクア 3, 4ージヒドローIIIー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン、塩酸塩 (5.98、 )を滴下した。添加が完結した後、この溶液を0℃においてさらに5分間撹拌し、

-7- [(4ーアミジノフェニル)メチル]-3,4-ジヒドロー1H-1,4-ベンゾ ジアゼピンー2、5ージオン、トリフルオロアセテートが自色粉末として得られた (2.41g、2.17ml、31%の収率)。 エレクトロスプレー質量分析は、998の分子イ **新にし、凍結乾燥させると、1- [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシル** オンピーク (N+II) を示した (C. H. N. O. Sについての再替値は998.4である) あった。画分を逆柑C18 HPLCにより分析し、純粋な生成物を含有する画分を一 

-3. 4-ジヒドローIII-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン、トリフルオロ L. 1- [ (カルボキシグリシルーグリシルーグリシルーシステインアミド) メ チル] ー4ー(2ーカルボキシエチル)-7-[(4ーアミジノフェニル)メチル] アセテート [13]

ルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーシステインアミド)メチル}-4-(2 **町物を90%アセトニトリル/水中の0.1%TFA(20㎜)中に溶解し、撹拌した溶液** 00%A~15%B/Aの類形勾配で溶離した(Jな中の0.1%TFAは溶媒Aであり、そして ミド)メチル] ー4ー(2ーカルボエトキシエチル)ー7ー[(4ーアミジノフェニ を調製HJ並相C18 HPLCにより箱製した (少しずつ)。 このカラムを40分かけて1 1- [ (カルボキシゲリシルーゲリシルーゲリシルーSートリチルシステインア (8.7ml、8.7mmol) で窒温において20時間処理した。トリフルオロ酢酸 (0.67ml 、8.7mmol)を添加して反応を急冷し、44.36性物質を回転蒸発器上で真空下に除 100m1)で45分間処理した。研発性物質を回転蒸発器上で真空下に除去した。残 を水中の0.1%TFA(200ml)で布釈した。セライトのパッドを通して生ずる枕澱 を谜過し、これを追加の水中の0.1%TFA(100ml)で洗浄した。一緒にした谜液 析し、純粋な生成物を含有する順分を一緒にし、凍結乾燥させると、1-[(カ 90%アセトニトリル/水中の0.1%TFAである)。画分を逆柏C18 IPLCにより分 トリフルオロアセテート (2.38g, 2.14mmol) を丸底フラスコの中に入れ、メタ ノール(100ml)中に溶解した。境捍した溶液を1.0Mの水酸化リチウムの水溶液 去した。残留物をトリフルオロ酢酸/トリエチルシラン/水の91:4:5混合物 ル)メチル]-3, 4-ジヒドロ-۱州-1, 4-ベンゾジアゼピン-2, 5-ジオン、

特表2003-503310

--カルボキシエチル)--7- [ (4-アミジノフェニル) メチル] --3, 4-ジヒド ローヨー1, 4ーベンゾジアゼピンー2, 5ージオン、トリフルオロアセテートが付 色粉末として得られた(1.08g、12.4mmol、58%の収率)

Tcーナトリウムペルテクネテート (30~50mC1) および生埋食塩水で再 0.9%生理食塩水中に溶解した100μ1の1mg/m1のTFA塩溶液としてほぼ100μg ネート二水和物、50μgの塩化第一スズ二水和物、および100μgのナトリウムエ の実施例1のベンゾジアゼピン誘導体化合物を、「プラシーボバイアル」に添加 した。このプラシーボバイアルは、凍結乾燥した5mgのナトリウムグルコヘプタ デテートニ水和物を含有した。次いで、全体徴が1.1mlになるように、このバイ 構成した。再構成後、パイアルを室温において30分間インキュベートした。 テクネチウムー99mで放射能標識化するプラシーボバイアル法

#### [0077]

析用HPLCにより測定した:ウォーターズ (Waters) デルタ・パックC18、5μg、3 9mm×150mm分析用カラムに、各放射能標識化ペプチドを負荷し、ペプチドを1.2 (v/v) アセトニトリル/水中の0.1% (v/v) TFAである)を20分かけて使用し は水中の0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸 (TFA) であり、そして溶媒Bは30/10 次いで25~100%溶媒B/溶媒Aの線形勾配を4分かけて使用し、そして100%溶 ■1/分に等しい洛城流速で溶離した。12~25%溶媒B/溶媒Aの線形写配(溶媒A Te標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を、下記の条件下に逆相分 煤B/溶媒Aを3分かけて使用して、勾配溶雕を実行した(方法1)

## [0078]

**ベンゾジアゼピンジオン誘導体は非常に長い時間後に落出する。放射能化学的純** ンクしたインライン放射分析検出器を使用するIIPLC法において、放射性成分を検 ゴンピューター化データ収集および解析システム (Waters Millenium) にリ Tcーエデテート、および Tcーナトリ 度(主 Tc生成物ピークの面積%により決定される)は≧90%であった。 ウムペルテクネテートはこれらの条件下に1~4分に溶川するが、 Tcーグルコヘプテート、

特表2003-503310

)TTLCーSGストリップの各々の原点にスポットした。一方のストリップの各々を (MANI) 中で現像し、乾燥させた。SASストリップをRfO.75において切断し、そし **ーターにおいて放射能について計数し、そして各ストリップの上部および底部の** \*\*\* Tc標識化ヘンゾジアゼピンジオン誘導体の純度をTLC品質コントロー 部分の活性百分率を計算した。各試料の放射化学的純度を次のようにして計算し ル分析により測定した。放射能標識化ペプチドの試料を2つのゲルマン(Gelman 飽和生理食塩水 (SAS) および1:1 (v/v) メタノール:0.1M酢酸アンモニウム てMAMストリップをREO.40において切断した。ストリップの部分を線量カリプレ

TLCによる純度=底部 (SAS) %-底部 (MAM) %

TLCによる放射化学的純度は≧90%であった。

テクネチウムー99mで放射能標識化する処方キット法

成分を適当な比において水溶液中で一緒にし、pHをpH7.4に調節し、1.0m1をガ ラスパイアルの中に分散させ、凍結乾燥することによって、処方キットを調製し た。1m1(1つのバイアル)が下記の成分を含有するように、成分を水溶液中に溶 降した:50μgの実施例1のベンゾジアゼピンジオン誘導体および25mgのナトリウ ーメチオニン。全体樹が1.0mlであるように、処方キットを ̄ Tcーナトリウムペ ムグルコヘプトネートニ水和物、50μgの塩化第一スズニ水和物、および5mgのL ルテクネテート (45~55mCi) および生型食塩水で再構成した。再構成後、処方 キットを沸騰する水浴中で100℃において10分間インキュベートし、옆温におい て20分間放冷した。

[0800]

/40アセトニトリル/水中の5mMのテトラブチルアンモニウムホスフェートpH7.5 析用HPLCにより測定した:ゾルバックス (Zorbax) 300SB C18、4 μg、4.6mm×2 に等しい洛媒流速を溶離した。23~46%溶媒B/溶媒Cの線形勾配(溶媒Cは水中 の5mlのテトラブチルアンモニウムホスフェートpH7.5であり、そして浴煤Dは60 Tc標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を、下記の条件下に逆相分 50mm分析用カラムに、各放射能標識化ペプチドを負荷し、ペプチドを1.2ml/分

である)を20分かけて使川し、次いで46~100%溶媒11/溶媒Cの線形勾配を5分か けて使用し、そして100%溶媒D/溶媒Cを3分かけて使用して、勾配溶離を実行し た (方法2)。

[0081]

Tc生成物ピークの面積%により決定される)は、>6時間について≧90%であっ て放射性成分を検出した。処方キット調製物から得られた放射化学的純度(正 実施例2において方法1について記載した同一検出法により、HPLC方法2におい

[0082]

また、実施例2に記載するようなTLC品質コントロール分析により、 Lc標識 化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の純度を測定した。

[0083]

実施例1において合成された。 Tc標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体のHPLC およびTLC分析の結果を表1に示す。

[0084]

[表1]

# •••Tc標雎化ベンゾジアゼピンジオン誘導体のHPLCおよびTLC分析結果

		4,0	開本社の人口	性類Cion
	TLC地域	HPLCH HPLCH	IIPLUTATION III	MI COMPETE
	(%)		(₩)	(%)
邮瓶倒2	66	-	10.8, 12.0	92
東施例3*	66	2	11.8, 13.7	94
	001	2	11.6, 13.5	94

# 2つのエントリーは処方キットの2つの異なるロットを表す。

[0085]

Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体を実施例2に記載されているように製造

in vitro的充

[0880]

自主的な同意、または選択を得た後、健康な成人ボランティアの時前静脈から27 ン酸添加ヒト血液からの血小板を単離した。医師による十分な説明と患者による るポリプロピレン注射器の中に入れた。生物学的流体を取り扱う普遍的予切手段 血小板に茁んだ血漿 (PRP) の調製。すべての実験において、実験の日にクエ mlの血液を抜出して、3mlのクエン酸ナトリウム (3.8%m/v、pH7.4) を含有す に従った。クエン酸塩添加1値液を50m1の円錐形違心符に移し、900rpm(160×g) において10分間遠心してPRPを得た。

冼浄した血小板。PRPを2,200rpm(1,400×g)において12分周遠心することに

特表2003-503310

1のタイロード緩衝液)を添加して血小板の活性化を防止した。(McLane MA、K トの上に直ちに層状化し、プロスタグランジンE. (PGE: :1µ1の40µMの冷液/m owalska MA, Silver L, Sharril SJおよびNiewiarowski S. (1994) Biochem . j. 201:429-426)。 ペレットをプラスチック製パスツールピペットで再懸 **濁させた。遠心工程を反復して血小板を洗浄し、結合アッセイのために血小板を** し、廃棄した。変性タイロード級衝液(0.8ml/mlのもとのPRP)を4m小板ペレッ し、生ずるペレットを変性タイロード緩衝液の中に懸濁させた。PPPをデカント よって、洗浄した血小板を調製した。血小板含量が低い血漿(PPP)をデカント 150mlのタイロード級倒液の中に希釈した。

[0088]

— (GF/C) を10mMのTris—HC1 (pH9.1) ポリエチレンイミン (0.5%) およびP8 29 (0.001%) 中の予値ソーキングして、フィルターに対する。 1c索護化スンソ ポリエチレンイミン処理フィルター。アッセイ前に少なくとも1時間フィルタ ジアゼピンジオン誘導体の非特異的結合を減少させた。

[0089]

を測定した。真詮顔(15~20mmllg)に接続されたブランデル・セル(Brandel C −CF/C、Brandel、マリイランド州ガイサースパーグ)を巡して濾過することに ーベンゾジアゼピンジオン誘導体 (50、30、10、7、5、3、1、0.7、0.5、0.3、0 を使用して、処理したGF/Cガラスファイバーのフィルター(カタログNo. FP24 洗浄した何少板に対する。TCースンゾジアゼピンジオン精巣体の結合。。TC .1、および0.07㎡の最終濃度)を含有するタイロード緩衝液の余体視250μ1にお コート、および250㎜OcaCl, およびMgCl,の1:1混合物の10μ1のアリコートを適 当な符に添加した。過剰の非標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体(100 μM)を いて羅攝水中で37℃において60分間シラン化ガラス質の中で、他小板をインキュ の結合を測定するために、ADP(20μNの最終濃度)の0.5mMの溶液の10μ1のアリ ペートした。「语性化」而小板に対する" Tcーヘンゾジアゼピンジオン誘導体 完全に飽和したGP11b/111aレセプターに添加することによって、非特異的結合 ell収集器(カタロゲNo. SM24T、Brandel、マリイランド州ガイサースパーゲ) よって、何小板に結合した。 ICーベンゾジアゼピンジオン誘導体を遊響。

ris—HCl殺衝液pH7.8(4℃)で洗浄し、ガンマカウンター中で放射能について計 **Հソゾジアおアソジオン誘導体やの分離した。※いたフィラターを9m1の10mMのT** 

[0600]

棄却のために、限界p値を0.05に設定した。応答変数について:Ku;レベル1:基 導体の結合についての平均KLは、それぞれ、30.5mLおよび13.5mLであった。こう した。試験したすべての濃度にわたる活性化血小板に対する結合の平均増加倍数 てプロットした:Bylung BDおよびYamamura H1、Wethods for receptor bi ッケージにおいて線形回帰関数と適合させた。Na値を勾配の負逆数として計算し た。 統計。インスター・プログラム(Instar Program)(GraphPad Softwar て2因子の各々における2因子のベルの間で、各応答変数を比較した。帰熊仮説の 血小板において比較した。実験を同時に実施した。被検体からの血小板を使用し を過剰のベンゾジアゼピンジオン誘導体の非存在下に測定した全結合から減ずる nding, Ravens Press Ltd. (ニューヨーク州、1990) pp. 1-32。データ点を e、カリフォルニア州サンディエゴ)からの対合スチューデントのt検定を使用し **計算。過剰の非標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体の存在下の非特異的結合** 。 下記の文献に記載されているように、データをスキャッチャードプロットとし 底(ADPなし);レベル2。活性化(ADP)、因子レベルを同一個体から単離した Tcーベンゾジアゼピンジオン誘 して、より多くの。" Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体は活性化血小板に結合 カレイダグラフ (KaleidaGrahp) (Synergy Software Inc.) ソフトウェアパ **は1.8であり、1.2~2.3倍の範囲であった。ムムが誘導されたスキャッチャードブ** Tcーベンゾジアゼピンジオン誘導体の特異的結合を計算した た。 休止および活性化ヒト加小板に対する ロットから得られたデータを表2に要約する。 ことによって、

[0091]

[表2]

(35)

特表2003-503310

## ヒト血小板に対する結合についてのK<sub>(値 (nM)</sub>

	テクネチウム	テクネチウム Tc 99m P424
	基底	ADP
被检体1	32	15
被檢体2	20	12
被檢体3	47	20
被検体4	23	7
平均	30.5±6	13.5±3

[0092]

ゼピンジオン誘導体は静止血小板よりも活性化された血小板により高い効力で結 これらのデータが証明するように、本発明に従い製造した。 Tcーベンゾジア 合する。

实施例5

イヌモデルにおける" 1c標識化ベンゾジアゼピンジオン誘導体 を使用する深静脈の仙栓症のin vivo造影

ミンとの組合わせで筋肉内頚바させ、次いでナトリウムペントバルビタールで訃 脈内麻酔した。各動物において、18ゲージの血管カテーテルを右大腿鄁脈の遠征 3匹の雑桶のイヌ(25~35ポンド、一夜断食させた)をケタミンとアセプロザ テルを除去し、縫合した創傷およびコイルの配置をX線で証明された。次いで動 インジアナ州ブルーミントン)を大腿静脈のほぼ中間大腿骨に配置した。カテ-半分に挿入し、8mmのDacron の巻いたステンレス鋼塞栓症コイル(Cook Co.、 物を一夜回復させた。

[0093]

配因し、膨脹カテーテルを挿入して尿を収集した。低エネルギーの、万能コリメ コイルの配置後1日に、各動物を再麻酔し、静脈内生埋食塩水点滴を各前足に Tcに対する感光ピークを有するガンマカメラ下に動物を仰 **図させて配阻した。** ーターを装備し、

#### [0094]

ガンマカメラの造影を注射と同時に開始した。心臓上の前部画像を動力学 的研究として最初の15分にわたって獲得し(10秒の画像の獲得)、次いで注射後 1、2、3および4時間に静止画像を獲得した。足上の前部画像を500,000計数また は20分(どちかがより短くても)の間ほぼ10~20分に、そして注射後1、2、3お よび4時間に獲得した。膀胱の上に鉛シールドを配置して、足の画像を収集した ] や語観化し、1つの河足静原内ラインの中
たその
挿入点
において
題次に
注
針し 

#### [0095]

Dacron繊維を血管から解剖除去した。血栓、生理食塩水洗浄血管の試料、コイル により災災死投与畳の飽和塩化カリウム浴液を投与した。次いで血栓を含有する 大腿的脈、対側(対照)足の静脈の同様な切片、血栓に対して近位の静脈の切片 、および大脳筋肉の試料を注意して解削した。血栓、コイルおよびコリメーター およびコリメーターDacron繊維を分離し、そして各試料を消もって秤畳した試験 最終両像後、各動物をペントバルビタールで深く麻酔した。へパリン化注射器 を使用して、2つの血液試料を収集し、次いで心臓内またはボーラス都脈内注射 竹の中に人れた。試料を秤畳し、Tc−99mチャンネルにおいてガンマウェルカウ ンター中で、注射した投与骨の既知而分と---粘に計数した。

安楽死声前に得られた血栓および血液における新鮮な血栓重量、注射投与畳の ピューターに記憶させた画像から、血栓および隣接する筋肉の上に描いた問題の 領域において測定した計数/絵素の解析により、血栓/パックガラウンド比を決 百分率 (10%) /8、および価格/価液および価栓/筋肉の比を決定した。コン 定した。これらの実験からの組織のデータを表3に示す

<u>E</u>

特喪2003-503310

[0097]

[表3]

## **肺塞栓および深静脈血栓のイヌモデル**'

	足自枠	肺血栓
目格/パックグラウンド	4.2 (n=2)	1.3 (n=1)
10%/8固格	0. 050±0. 020	0.15±0.048
<b>自栓/血液</b> 3	9.1±4.6	27±9
自体/筋肉。	30±15	•
自体/正統の語	Ī	59±9
血栓重量	430±210mg	30±15mg

## 中均土標準偏差

2 問題の画像の解析から

3注射された投与量%/g(ID%/g)の比

### [0098]

オン誘導体を使用して、肺薬栓および溶静脈血栓を急速にかつ効率よくin vivo これらの結果が能明するように、本発明のTc-99m標識化ベンブジアゼピンジ において捜し川すことができる。

## [0009]

は同等の態様は矮付された特許請求の範囲に記載される本発明の精神および範囲 以上の開示は本発明のある種の特定の態様を強調し、そしてすべての変更また 内に入ることを理解すべきである。

(62)

[国際調査報告]

Referant to claim No T. (Latricourset) (Attented stee 14 Newporce 1014) of the Newton Course (Attented See 14 Newporce 1014) of the Newton Course (Attented See 14 Newton Course 1-25 1-25 Inte const Application No PCT/US 00/10093 Y Patent family manifolis are lated in arrest. ton searched other than misterum documentation to the extent that such documents are brokuled in the fields searched Bectone date base coresiled dusting the intermeteral search (same of data base and, where practical, search ferre coar W 93 08174 A (GEMENTECH INC.)
29 April 1993 (1993-04-29)
cited in the application
claims 2-5, 10-15,
8 US 5 403 836 A 4 April 1995 (1995-04-04)
cited in the application EFO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
CERTON: (Calon of the reterent passages) INTERNATIONAL SEARCH REPORT According to harmodernal Palani Chanification (172) as to both material classification and 1972. He in the Spatial Chanification in the Chanification in the Chanification operation material (chanification spatial intervality classification material). If pr. 7 ASLK COTO US 5 879 657 A (W. F. DEGRADO ET AL) 9 March 1999 (1999-03-09) claims 1,25-50 1 Counter of the C X Further documents are fated in the confituation of box G. Special categories of cled documents: document published prior to the interretional lieng date but later than the potenty date desired. A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 20/24 Date of the actual completion of the interni

page I of 3

Siatou, E

making address of the ISA Enrypsen Palert Office, P.S. 5318 Paterdean 2. K. — 2250 NV (Blank). Tel. (-31-70) 340-500, Te. 31 631 sport. Fer: (-31-71) 340-500,

3 August 2000

11/08/2000

A SHUMBELLD THE TREATIONAL SEARCH REPORT

A SHUMBELLU ET AL. "LABELING CYCLIC

A GLYCOPHEN INSTITUTA RECEPTOR MARANISIS

A GLYCOPHEN INSTITUTA RECEPTOR MARANISIS

A GLYCOPHEN INSTITUTA RECEPTOR MARANISIS

GLYCONIUS CHEMICA SOFTERY WASHINGTON TO SHUMBELLO CHEMICAN PETITUDE

GLYCOPHILIS CHEMICAN PARTICAL AND SHUMBELLO CHEMICAN PARTICAL SOFTERY WASHINGTON TO SHUMBELLO CHEMICAL SOFTER WASHINGTON TO SHUMBELLO CHEMICAL SOFTER SHUMBELS CHEMICAL SOFTER SHUMBELS CHEMICAL SOFTER SHUMBELS SHU

page 2 of 3

T0093	Resevent to coom No.	1-25	1-25	1-25	1-25	of 3
INTERNATIONAL SEARCH REPORT   Int	des) occusatità comenstra si o sa malavana. Cason a coment, achinotatoucce spopues, e i re senten pessese	RAJORADHIE M ET AL: "Synthesis, evaluation and Tc-99a complexation of a hydrazinonicetry! complexation of a py lib/lis antagonist cyclic peptide for the detection of deep vein thrombosis" sinoncawic a MEDICINAL CHEMISTRY LEITERS.08.08/090. 7, no. 8, 22 April 1997 (1997-04-22), pages 955-960, XF004136163 [ISM: 0960-894X the whole document	KU T N ET AL: "DIRECT DESIGN OF A POTENT NON-PEPTIDE FIBRINGEN RECTFOR ANTAGONIST BASED ON THE STRUCTURE AND CONFORMATION OF A HIGHLY CONSTRAINED CYCLIC ROD PEPTIDE. JOURNALO THE AREALCAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON DE STRUCK OF STRUCK WASHINGTON DE STRUCK OF STRUCK WASHINGTON DE STRUCK OF STRUCK TSSN: ODDS-7883 CITED IN SPECIAL OF STRUCK TSSN: ODDS-7883 CITED IN THE SERVICE THE WHOLE GOCUMENT	US 5 830 856 A (R. T DEAN ET AL) 3 November 1998 (1998-11-03) clied in the application claims 1-22	US 5 645 815 A (R. T. DEAN ET AL) 8 July 1997 (1997-07-08) Clied in the application Claims 1-25	page 3 o
	Categor*	<	۷.	«	<	Form PCT/ISA

(98) 特費2003-503310

No 9308174				PCT/US	00/10093
9308174 A 29-04-1993 US 5250679 A 1 133412 T A 133412 T C 2 119745 A 1 133412 T C 2 119745 A 1 13412 T C 2 119745 A 1 13412 A 1 1 13412 A 1 1 13412 A 1 1 13412 A 1 1 1 13412 A 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Patent document shad in search report	Publication		Kert (astily ventber(s)	Publication 4rte
687-9657 A 09-03-1999 AT 194293 I 687-9657 A 09-03-1999 AT 19429 A 1942-85 A 1942-85 A 1942-85 A 1942-85 A 1942-85 A 194293 I 687-965-85 A 194293 I 687-965-96 A 194293 I 687-965-96 A 194293 I 687-965-96 A 194293 I 687-96-96-96-96-96-96-96-96-96-96-96-96-96-	9308174	29-04-1993	N N	5250679 A 133412 T	05-10-1993 15-02-1996
ES 207916 D C 6927916 T C 67 2119745 A C 6927916 T C 67 2119745 A C 77289 A			2 2	2797692 A	21-05-1993
6870016 C			5 t	2119745 A	29-04-1993
E COGIO34 T E COGI			32	69207916 T	17-10-1996
EP 001034 A P			¥;	610334 T	03-06-1996
68 101322 A			<u>ٿ</u> د	2085651 T	01-06-1994
EB79657 A 09-03-1999 AI 194293 I 5663166 A US 5663316 A U			32	941222 A	02-06-1994
BE 565485 A			<b>3</b>	3019517 T	31-07-1996
6879657 A 09-03-1999 AT 164293 I 6864166 A US 5664166 A US 5664166 A US 5664166 A US 566416 A US 564516 A US 56451			\$ €	7500341	5661-10-71
US 5674865 A  US 5674865 A  US 56674865 A  US 5667496 A  US 5667496 A  US 566749 A  US 566749 A  US 566749 A  US 567496 A  US 567496 A  US 567499 A  US 577499 A			8 ₹	5403836 A	04-04-1995
US 5663168 A  US 5663168 A  US 5663168 A  US 566449 A  US 5663168 A  US 566449 A  US 41,00038 A  US 465289 A  US 56289 A  US 56390 A  US 5			S	5674865 A	07-10-1997
192   194233   A   194333   A   194233   A			ន៖	5674863 A	07-10-1997
5679657 A 09-03-1999 AT 144293 1 AU 144283 1 AU 144283 1 AU 144283 1 AU 144283 1 BB 144289 A AU 144289 A BB 144280			SS	5565449 A	15-10-1996
AU 625657 A  AU 042595 A  AU 052689 A  BB 9406055 A  BR 940605 A  BR 940605 A  BR 940605 A  CM 1122577 A  CM 112257 A  CM 11105 B  CM 11105 A  CM 11105 B  CM 11105 B	73000	92	TA		15-07-2000
AU 052535 A  AU 052585 A  BR 052695 A  BR 940625 A  BR 940625 A  BR 940625 A  CA 125674 A  CA 125674 A  CH 112557 A  CH 112557 A  CH 112557 A  CH 125674 A  CH 125674 A  CH 125674 A  CH 12679 A  CH 1106 B  CH 12679 A  CH 1106 B  CH	/004/00	\$	₹	689643 B	02-04-1998
## 100028 A R B 100028 A R B 100028 A B B 200028 A			₹:	3452595 A	21-03-1996
BR 9406055 A BR 9406655 A CA 215267 A CA 21507 A CA 21508 A CA 21			₹8	6524894 A	24-10-1994
ER 946820 A  CA 2156445 A  ER 112257 A  ER 095936 A  ER 095936 A  ER 095936 A  HU 72889 A  HU 72889 A  HU 72889 A  HU 73889 A  HU 73890 A			2 2	9406055 A	10-09-1996
CA 1126475 A  CH 1122677 A  EP 065282 A  FI 954655 A  FI 91105 B  FI 91105 B  FI 91105 B  FI 91105 A  FI 91105 A  FI 91105 B  FI 91105 A  FI 91105 A  FI 94665 A  FI 94666 A  FI 946666 A  FI 94666 A  FI 94666 A  FI 946666 A  FI 9466			<b>.</b>	9406820 A	10-09-1996
ECH 1122577 A EP 0692902 A FILL T22557 A FILL T22557 A FILL T22577 A SEASES A THE T22577 A SEASES A THE T22577 A SEASES A THE T22577 A SEASES A SEASE A			5	2159445 A	13-10-1994
FI 995751 A  FI 99			₹ 5	1122577 A	15-05-1990
F1 954655 A  HU 72899 A  JP 304289 B  JP 8509710 T  LV 11106 B  NO 95386 A  NO			ב מ	0995761 A	26-04-2000
5830856 A 03-11-1998 A 10505252 A 5050526 A CA 1050526 A			に	954655 A	05-11-10
6930856 A 03-11-1998 AU 709306 B			⊋ ₽	72889 A	28-06-199
11106 A   11106 B   11107 B   1110			2 5	3042887 B	15-10-199
6330856 A 03-11-1998 AU 709205 A CA 953805			2	11106 A	20-04-199
56310656 A 03-11-1998 AU 703106 B A CA 2191949 A CA 21919			2 5	11106 B	20-04-199
6830856 A 03-11-1998 AU 709306 B			5 5	261920 A	25-11-199
6310856 A 03-11-1998 AU 709206 B			i	311037 A	22-01-199
6930856 A 03-11-1998 AU 709206 A CA 2191949			S	6010679 A	04-01-200
5830856 A 03-11-1998 AU 709306 B CA 2191949 A CA 2191949			웊	9422494 A	13-10-199
6930856 A 03-11-1998 AU 709306 B CR 219348 A C 219348 A			S	5744120 A	28-04-199
6930856 A 03-11-1998 AU 709306 8 CA 11-1998 AU 709306 8 CA 219949 A CA 219949			3 5	57 5000 A	002-10-81 002-10-81
56310856 A 03-11-1998 AU 2764262 A CA 2191949 A CA 2191949 A CP 177460 A JP 10501256 T HO 9533496 A OS 953496 A OS 953496 A OS 953499 A			3 53	6022523 A	08-02-200
5830856 A 03-11-1998 AU 709306 B AU 709306 B AU 709306 B AU 709306 B CA 2191949 A EF 0773460 A DF 10501236 T AU 5053496 A AU 5053496 A AU 70949			8	114895 A	30-08-199
6830856 A 03-11-1998 AU 709306 B 26-08-18-08-18-18-18-18-18-18-18-18-18-18-18-18-18			¥3		02-10-199
AU 2764295 A 04-01-1 CA 219199 A 14-05-1 DP 10501256 T 03-10-1 NO 953496 A 14-12-1 US 002250 A 08-02-2 7 A 950459 A 08-02-2	SRIDRSA				녛
2191949 A 14-12-1 0772460 A 14-05-1 10501236 T 03-02-1 9533496 A 14-12-1 6022520 A 26-02-2	2000				=
0772460 A 14-05-1 10501236 T 03-02-1 9533496 A 14-12-1 6022520 A 26-02-2 9506549 A 26-02-2			5		
10501236 T 03-02-1 9533496 A 14-12-1 6022520 A 08-02-2 9504549 A 26-02-1			뮵		5
953490 A 14-14-1 602550 A 08-02-2 9504549 A 26-02-1			<b>≒</b> §		25
9504549 A 26-02-1			<b>≩</b> ≚		7
			3 2		

page 1 of 3

one Application No

ž.

REPORT
SEARCH
INTERNATIONAL

特表2003-503310

inte oned Application No PCT/US 00/10093

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Publication date

US 5830856

(66)

7241394 A 6150120 A 6250341 A 6250354 A 6250354 A 6450354 A 6450355 A 6450356 A 656061 A 6560 6055540 A 5930846 A 687080 A 7164120 A 7164120 A 7164120 A 7256120 A 6205352 A 620252 A 620252 A 620352 B US SE AU SE CA AU SE CE CA AU SE 

08-07-1997

US 5645815

page 2 of 3

page 3 of 3

C O 1 K 5/027 C O 1 K 5/027 S/083 S/083 S/083 C O 1 N 38/60 C O 1 T 1/161	C 0 7 K	5/033	
<del></del>		in the second	
₹5		5/083	
==		5/093	
~		5/103	
₹.	. N - 0.5	33/60	í
٠.	C 0 1 T	1/161	O :
		4/08	-
	A 6 1 K	37/02	£
4/08		49/05	œ
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,		•	
DE, DK, ES, FI, FR, CB, CR, IE,			
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ	_		
CF, CG, C1, CM, GA, GN, GW, ML,	. 3		
MR, NE, SN, TD, TC), AP(GII, GM, K	¥ 3		
E. LS, MW, SD, SL, SZ, 12, 00, 2M	Ē		
ک	<u>.</u>		
	٠		
	ء د		
D, GE, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JF	<u>.</u>		
KP, KR, LC, LK, LK, LI, LV, MA,	. °		
MC, MK, MN, MX, NO, NZ, FL, RO, S	<u>م</u> 5		
C. S.I. S.K. T.R. T.T. U.A. U.Z. V.N. T.U.	<b>-</b>		
(72)部内で リスター・フェイム人、フェイーンエイロイン・ファイン・ファイン・ファイン・ファイン・ファイン・ファイン・ファイン・ファ			
•	_		
(3110, ベットフォート, オールト ヘト	_		
	:		
	ď.		
フランシスコ, モントガーム	417		
	i		
)カ合衆国、カリフォルニア	94070,		
サン カルロス バックランド アヘニュ	ក! ! !		
Fターム(参考) 26045 AA25 CA30 FB10			
20088 EEOI PFOA GGOS JJOB			
4CU84 AAUZ AAUZ BAUT BAUT BAUZ			
BAZS BASS CAUS LAUS LAUS LAUS LAUS LAUS LAUS LAUS L			
AUNCE HINT JJII ANDE ABOUT AND			
NDSS NDGZ LLVVI			
ARINA DANA DANA DANA DANA DANA DANA DANA D			

	•			
	•			-
				-
				-
				-
				•
~				;
				٠
•				

【提山日】平成15年2月20日(2003, 2, 20)

[千镜補正掛] [手税補正 1] [ 植正対象項目名] 精求項9

[楠正方法] 変更 【補正の内容】

【補正対象斟煩名】明細辯

【開求項9】 単一のチオール含有基が下記式を有する、請求項8に記録の化合

```
【公園福別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【網門K分】第3網門第2区分
                                           [公费曆号] 特表2003-503310 (P2003-503310A)
                                                                        [川崎春号] 特額2000-610527 (P2000-610527)
                                                    公費日] 平成15年1月28日(2003.1.28)
                      【発行出】平成15年7月2日(2003.7.2)
                                                                                      [国際特許分割第7版]
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                5/103
                                                                                                                                                                                                                                                                                            5/027
5/03
5/033
5/083
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      5/003
                                                                                                                                                                          5/033
                                                                                                                                                                                               5/003
                                                                                                                                                                                                                                                            CO7K 5/00
A61P 7/02
CO7K 5/023
                                                                                                                                                                                                                                                                                 2/053
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    COIT 1/161
C21C 4/08
A61K 37/02
49/02
                                                                                                                                           2/0/3
                                                                                                                                                                                     5/083
                                                                                                                                                                                                         5/103
                                                                                                                                                                                                                  33/60
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          33/60
                                                                                                                                                      5/027
                                                                                                                                                               5/03
                                                                                                                                                                                                                              1/161
                                                                                                                       21/00
                                                                                                  CO7K 5/CO
                                                                                                            AG1K 38/00
                                                                                                                                 A61P 7/02
                                                                   (海田市路)
                                                                                                                                                                                                                     C01N
C01T
C21C
                                                                                                                                                                                                                                                 [ ]
```

または1であり、(4)AがffまたはR<sup>®</sup>である場合、ffがSIIであるとき、Xは-NIIR<sup>®</sup>ま たはーN(R ) —でありかつXがSNであるとき、RはーNIR またはーN(R ) —であ スはメチルであり、Atdinooc~、iLNooc~、-Minoc-または~Onoc-でありかつRは5 IIでありかつnは0であり、そして(7)がbがSIIである場合、XはSIIではなくそして はG、1または2であり、<u>で</u>はG、ーG、アルキル、アミノ他、または2~約10アミノ権 を含んで成るペプチドであり、そして(J)Dが-NIIK または-N(K) - である 合、AはHOOCー、Ib NOCー、一NHOC一または一OOCーであり、XはSHでありかつnはU りかつnは1または2であり、(5)XがNまたはR<sup>\*</sup>である場合、AはHOOCー、IL NOCー 式中AはH, HOOC—、H.NUC—、—NHOC—、「DNC—、K\_NDC—またはR<sup>\*</sup>であり、B はH, SH, 一NIR<sup>\*</sup>、一N(R<sup>\*</sup>) — またはR<sup>\*</sup>であり、AはHまたはR<sup>\*</sup>であり、XはSH, — NIR<sup>\*</sup>、 — N(R<sup>\*</sup>)またはR<sup>\*</sup>であり、R<sup>\*</sup>、R<sup>\*</sup>、R<sup>\*</sup> およびR<sup>\*</sup>は独立してH, 直倒状色 である場合、BはSHでありかつnは1または2であり、(3)Bがllまたはf\*である場 - Gアルキル、分枝鎖状G - Gアルキル、または環状G - Gアルキルであり、n 場合、XはSilでありかつnは1または2であり、(2)XがーNIIK またはーN(K)ー -WIOC-または-00C-でありかつOはSIIであり、(G)Zがメチルである場合、 A-CZ (B) - (C (R<sup>2</sup> K<sup>3</sup>) ) , -X (がSIIであるとき、BはSIIではない。 [補正対象項目名] 0063 (補正対象特類名) 明細語

【補正方法】 変更 【補正の内容】

[0063]

より好ましくは、本発明の化合物は下記式の単一のチオールを含有する基を含んで成る会配イオンキレート化剤を含んで成る:

A-CZ (B) - {C (R\*R\*) } .-X

「日田の田」

.bl n.co/46til 1 / 外国語明制也第36頁第22行及び第37頁第3行目(請求項9)の「R´」を「R<sup>´</sup>

」と説訳したため、「R、」に訂正する。

こでがしたが、・ハコ・ヒルエ(打正の理由2)

、11.20元 11.20元 11.20元 11.20元 11.20元 12.20元 12.20元